

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**APLICACIÓN DE SULFÓXIDOS Y SULFINAMIDAS EN
SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE HETEROCICLOS
NITROGENADOS Y EN CATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA**

Tesis Doctoral

MERCEDES UREÑA MONTILLA



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL, CSIC

Madrid, 2009

Directores: Dra. Alma Viso Beronda, Investigador Científico (CSIC)
Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, Profesor de Investigación (CSIC)

A mis padres

El trabajo presentado en esta memoria ha sido realizado en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General del CSIC, entre Octubre de 2003 y Junio de 2008, bajo la dirección de la Dra. Alma Viso y el Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, a quienes quiero expresar mi agradecimiento por ofrecerme la posibilidad de realizar esta tesis doctoral, por su apoyo y disponibilidad durante estos años y en especial durante estos últimos meses.

Este trabajo de investigación ha estado financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (proyectos BQU 2003-02921 y CTQ2006-04522/BQU), así como por la Comunidad Autónoma de Madrid (proyectos GR/SAL/0823/2004 y S-SAL-0249-2006). Quiero agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una beca predoctoral para la realización de esta tesis doctoral así como la ayuda económica prestada para una estancia de tres meses en la Universidad de Pensilvania (EEUU), bajo la dirección del profesor Patrick J. Walsh. Por otra parte, quiero agradecer a la Comunidad de Madrid la concesión de un contrato como personal investigador de apoyo, que me ha permitido continuar mi formación más allá de este trabajo.

Agradezco a la Dra. Ofelia Nieto y al Dr. Bernardo Herradón su acogida en el Instituto para la realización de este trabajo de investigación.

En general, quiero agradecer a todo el personal de los distintos departamentos y servicios del centro, que me facilitaron el desarrollo de este trabajo.

Por último, debo agradecer el apoyo fundamental de mi familia, compañeros de laboratorio y amigos, sin los cuales este trabajo no habría sido posible. Gracias por todo lo que hemos compartido y vivido durante estos años.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos que aparecen en "Guidelines for authors", (*J. Org. Chem.* **2009**), junto con las que se muestran a continuación:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azabisisobutironitrilo
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina
BHT	2,6-Di- <i>terc</i> -butilmetilfenol
BOP	hexafluorofosfato de (<i>1H</i>)-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
CSA	ácido canforsulfónico
CCF	cromatografía en capa fina
COSY	espectro de correlación ^1H - ^1H
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	di(<i>i</i> -propil)etilamina
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMDO	dimetildioxirano
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ec	ecuación
ee	exceso enantiomérico
<i>ed</i>	exceso diastereomérico
equiv	equivalente
HMBC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a larga distancia
HSQC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a un enlace
ImH	imidazol
JC	catalizador de Jacobsen
L*	ligando quiral
LDA	di(<i>i</i> -propil)amiduro de litio
MMPP	monoperoxiftalato de magnesio hexahidratado
NaHMDS	hexametildisilaziduro sódico
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
NOE	efecto nuclear Overhauser

P ₂ - ^t Bu	1- <i>terc</i> -butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)- 2 ⁵ ,4 ⁵ -catenadi(fosfaceno)
PCC	clorocromato de piridinio
re	relación enantiomérica
rd	relación diastereomérica
Rto	rendimiento
SES	2-trimetilsilil-etanosulfonilo
SP	sustrato de partida
t	tiempo
ta	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBATB	tribromuro de tetrabutilamonio
TBHP	hidroperóxido de <i>terc</i> -butilo
TBS	<i>t</i> -butildimetilsililo
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIPP	2,4,6-(ⁱ Pr) ₃ C ₆ H ₂
TMO	<i>N</i> -óxido de trimetilamina
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo

CAPÍTULO 1: Introducción general	11
CAPÍTULO 2: Adición diastereocontrolada de litio vinil sulfóxidos a <i>N</i>-sulfiniminas	17
2.1. INTRODUCCIÓN	19
2.2. ANTECEDENTES	19
2.2.1. <i>N</i> -sulfiniminas en síntesis asimétrica: aplicaciones como inductores quirales.	19
2.2.2. Adición nucleófila sobre <i>N</i> -sulfiniminas: síntesis estereocontrolada de aminas α -sustituidas.	22
2.2.3. Síntesis de aminas alílicas enantioméricamente puras.	34
2.2.4. Vinil sulfóxidos: aplicaciones en síntesis asimétrica.	36
2.2.5. Antecedentes del grupo de investigación.	40
2.3. OBJETIVOS	47
2.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	48
2.4.1. Adición de litio vinil sulfóxidos a <i>N</i> -sulfiniminas.	48
2.4.2. Estudios de reactividad sobre <i>N</i> -sulfinamidas alílicas.	54
2.4.3. Desprotección de <i>N</i> -sulfinamidas en medio ácido: síntesis de aminas alílicas.	54
2.4.4. Intentos de oxidación selectiva de <i>N</i> -sulfinamidas.	55
2.4.5. Síntesis de derivados <i>N</i> -protegidos.	60
2.5. CONCLUSIONES	63
2.6. PARTE EXPERIMENTAL	64

CAPÍTULO 3: Aplicación de aminas alílicas a la síntesis de heterociclos nitrogenados	93
3.1. INTRODUCCIÓN	95
3.2. ANTECEDENTES	96
3.2.1. Síntesis estereocontrolada de pirrolidinas y derivados.	96
3.2.2. Síntesis asimétrica de aziridinas funcionalizadas.	104
3.2.3. Preparación de piperidinas enantiopuras y derivados.	109
3.2.4. Antecedentes del grupo de investigación.	114
3.3. OBJETIVOS	123
3.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	124
3.4.1. Epoxidación de dienil sulfinamidas: síntesis de hidroximetil dihidropirroles.	124
3.4.2. Halociclación de dienilsulfonamidas: síntesis diastereocontrolada de 3-sulfinil 2,5- <i>cis</i> y 2,5- <i>trans</i> dihidropirroles.	127
3.4.3. Correlación estereoquímica entre hidroxil, bromo y yodometil dihidropirroles.	136
3.4.4. Asignación estructural de los dihidropirroles 2,5-disustituidos: comparativa <i>cis/trans</i> .	137
3.4.5. Síntesis de 2-sulfinil 2-vinil aziridinas 3-sustituidas.	140
3.4.6. Síntesis de tetrahidropiridinoles: adición nucleófila intramolecular seguida de transposición [2,3]-sigmatrópica.	143
3.4.7. Síntesis diastereocontrolada de 1,4-aminoalcoholes acíclicos.	153
3.5. CONCLUSIONES	160
3.6. PARTE EXPERIMENTAL	162

CAPÍTULO 4: Síntesis y evaluación de *N*-sulfinil diaminas

vecinales enantiopuras como ligandos quirales	203
4.1. INTRODUCCIÓN	205
4.2. ANTECEDENTES	206
4.2.1. Adición de Et ₂ Zn sobre aldehídos catalizada por ligandos quirales.	206
4.2.2. Ligandos con un átomo de azufre quiral en catálisis asimétrica: alquilación enantioselectiva de aldehídos.	215
4.2.3. Antecedentes del grupo de trabajo.	222
4.3. OBJETIVOS	225
4.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	226
4.4.1. Síntesis de ligandos.	226
4.4.2. Adición enantioselectiva de Et ₂ Zn sobre aldehídos.	228
4.4.3. Racionalización de resultados.	236
4.4.4. Estudios preliminares de otros procesos de catálisis.	238
4.5. CONCLUSIONES	240
4.6. PARTE EXPERIMENTAL	242

INTRODUCCIÓN GENERAL

Los organismos vivos, tal y como los conocemos hoy día, igual que la investigación aplicada, han alcanzado un alto grado de especialización. El conocimiento de la existencia de moléculas orgánicas quirales que, aún teniendo la misma composición y ordenamiento químico, presentan una disposición espacial diferente (una es imagen especular de la otra), produjo una revolución en la química orgánica a mediados del siglo XIX. Hoy es conocido que los receptores de nuestro organismo son capaces de diferenciar entre cada una de estas moléculas (isómeros ópticos), de manera que es posible que sólo una de ellas pueda acoplarse (igual que una mano y un guante). Esto se demostró, a costa de sufrimientos, en la década de los 60, cuando se suministró Talidomida como medicamento para tratar las náuseas a embarazadas, como mezcla de enantiómeros, siendo uno de ellos dañino para el feto. Aunque éste es un caso extremo, frecuentemente, la distinta orientación espacial puede dar lugar a que un enantiómero sea 100 veces más efectivo que otro frente a un determinado tratamiento. Esto ha llevado a los químicos a tratar de sintetizar moléculas quirales de forma selectiva. Otros motivos que han contribuido al intenso desarrollo de la síntesis orgánica en los últimos años han sido la verificación estructural de moléculas activas de origen natural o la preparación de análogos de productos de estructura conocida, con el fin de buscar una mejor actividad o de identificar los fragmentos responsables de la misma.

La incorporación de nuevos centros estereogénicos dentro de una molécula orgánica se realiza mediante tres procesos fundamentales.¹ En primer lugar, partiendo de un material quiral presente en la naturaleza (aminoácidos, azúcares o esteroides) y llevando a cabo una síntesis diastereoselectiva. Esta aproximación está limitada debido al escaso número de productos comerciales asequibles. Por otro lado, es posible llevarla a cabo uniendo temporalmente un auxiliar quiral a una molécula aquiral e induciendo asimetría en una determinada transformación química para generar sólo uno de los diastereómeros posibles. Este caso requiere la introducción y optimización de dos nuevas etapas de anclaje y liberación del auxiliar. Y por último, empleando la aproximación que utiliza la naturaleza, que supone la generación de estereocentros en moléculas aquirales por interacción con aditivos o catalizadores quirales (llamados enzimas en los organismos vivos). Las dos primeras pertenecen al campo de la síntesis asimétrica y la última al de la catálisis asimétrica (ligandos quirales en combinación con metales) u organocatálisis (donde una molécula quiral actúa como catalizador).

A lo largo de las dos últimas décadas la utilización de sulfóxidos enantioméricamente puros en síntesis asimétrica ha experimentado un importante crecimiento, convirtiendo al grupo sulfinilo en uno de los auxiliares quirales más eficaces y versátiles para la formación

¹ "Principles and Applications of Asymmetric Synthesis." Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. John Wiley and Sons, New York, 2001.

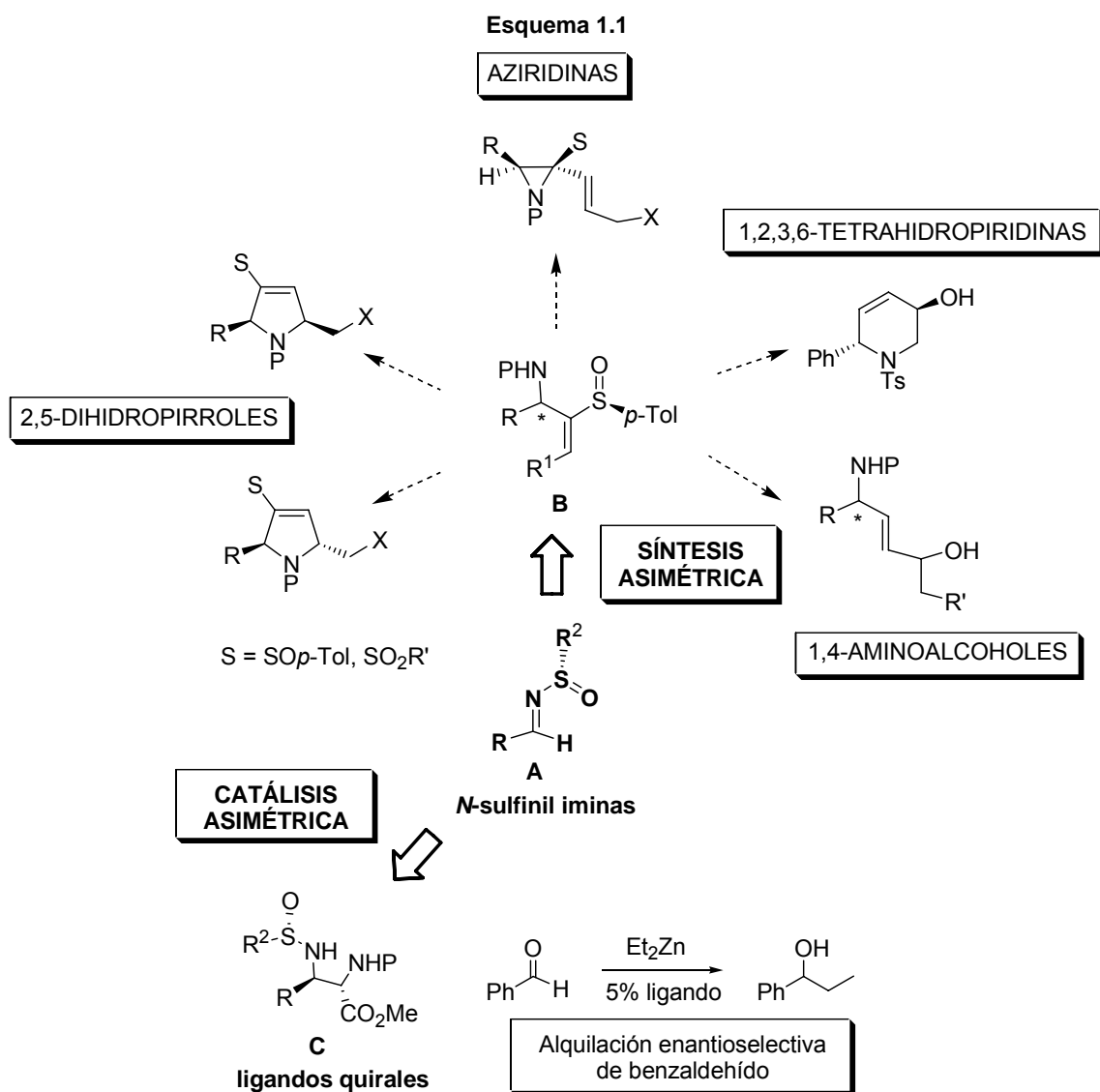
estereocontrolada de enlaces C-C y C-X.² Su versatilidad ha sido demostrada en procesos tan diversos como adiciones Michael,^{2c,d,g} formación de enlaces C-C utilizando α -sulfinil carbaniones,^{2e,f} cicloadiciones,^{2m} reducción de carbonilos,^{2a,g,h} adiciones radicalarias^{2q} y reacciones catalizadas por metales de transición.^{2x} Por otro lado, en los últimos años se ha producido una creciente aplicación de ligandos con azufre quiral en diferentes procesos de catálisis asimétrica en presencia de metales y en organocatálisis.^{2x,3} Su eficacia se debe fundamentalmente a su elevada estabilidad configuracional,⁴ a su capacidad para crear un entorno asimétrico en los átomos próximos y a la disponibilidad de un gran número de métodos para su preparación de forma enantioméricamente pura.² A diferencia de otros auxiliares quirales, una vez utilizado en un proceso concreto, el sulfóxido puede ser eliminado o transformado en otros grupos funcionales capaces de dar lugar a una elevada funcionalización final. Entre las transformaciones que permiten eliminar el grupo sulfinilo de forma rápida y eficaz destacan la eliminación pirolítica *sin*, la transposición de Pummerer⁵ para generar compuestos carbonílicos y la transposición sulfóxido-sulfenato que conduce a alcoholes alílicos. Además, cuando el grupo sulfinilo se encuentra anclado a un átomo de nitrógeno (sulfenamidas) puede eliminarse fácilmente en medio ácido débil.

² Para revisiones bibliográficas de la química de sulfóxidos ver: (a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185-196. (b) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Inc. London: 1983; Vol. 2, pp 225-241. (c) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 3, pp 56-94. (d) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 16, pp 823-849. (e) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, capítulo 3, pp 148-170. (f) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961-998. (g) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1995; capítulo 1, pp 1-47. (h) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760. (i) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 925-930. (j) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1998; capítulo 4, pp 97-155. (k) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **1998**, 2, 343-349. (l) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1998, 1993-2003. (m) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 204, 1-126. (n) Carretero, J. C.; Gómez Arrayas, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, 153-154, 259-273. (ñ) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 69, 367-408. (o) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 335-354. (p) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, 70, 897-920. (q) Wang, C.-C.; Huang, H.-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, 34, 271-319. (r) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 443-452. (s) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 453-462. (t) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (u) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507-3525. (v) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, 11, 79-98. (w) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, 7, 328-401. (x) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651-3705. (y) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855-1863. (z) Forristal, I.; *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, 26, 163-185. (aa) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559-5601.

³ (a) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133-5209. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1297-1330.

⁴ Mislow, K.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319-3328.

⁵ (a) Kennedy, M.; McKerver, M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 7, pp 193-214. (b) DeLucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *Org. React.* **1991**, 40, 157-207. (c) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2401-2432.



Tras la intensa trayectoria de nuestro grupo de investigación orientada a la metodología de síntesis basada en el azufre quiral, esta tesis doctoral ha tenido como objetivo fundamental la aplicación de *N*-sulfinil iminas **A** como inductores quirales en la preparación diastereoselectiva de derivados nitrogenados **B**. La presencia de un nuevo grupo sulfinilo sobre el nitrógeno de la imina ha permitido obtener un solo isómero **B** en la adición de vinil sulfóxidos sobre *N*-sulfinil iminas para un gran número de derivados. Este resultado contrasta con la adición de vinil sulfóxidos sobre aldehídos o sulfoniminas, que transcurre sin estereocontrol apreciable. Este tipo de aductos **B**, a su vez, han servido como sustratos de partida para la obtención de heterociclos nitrogenados quirales como dihidropirroles 2,5-disustituídos, vinil aziridinas, tetrahidropiridinas y adicionalmente, se han empleado en la síntesis de 1,4-aminoalcoholes (Esquema 1.1). Todas ellas son estructuras de gran interés por estar con frecuencia presentes en productos con actividad biológica. La variación de las condiciones de reacción o de la naturaleza del grupo protector sobre el nitrógeno ha permitido optimizar la ruta

de síntesis a la preparación estereodivergente de las mismas desde el producto de partida común **B**.

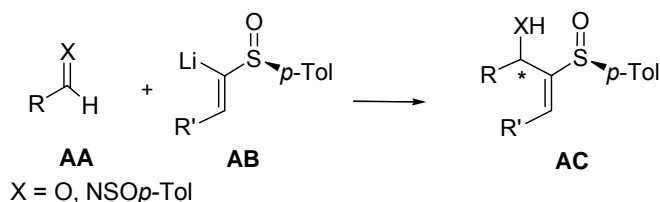
Por otra parte, se ha iniciado un nuevo proyecto de investigación en nuestro grupo, orientado a la aplicación de sulfinamidas **C** derivadas de *N*-sulfiniminas **A** como ligandos quirales en la alquilación enantioselectiva de aldehídos en combinación con $\text{Et}_2\text{Zn/Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Ha sido necesario un estudio pormenorizado de las condiciones de reacción, de la funcionalización necesaria para la catálisis en los distintos puntos clave de la molécula, así como de la configuración de los centros asimétricos presentes en los ligandos, con el objetivo de obtener resultados óptimos de enantioselectividad. La incorporación del grupo sulfinilo quiral en este tipo de ligandos **C**, que combina las funcionalidades sulfinamida-sulfonamida, han demostrado un comportamiento muy diferente a ligandos tipo bis-sulfonamida, ampliamente estudiados en este campo.

**ADICIÓN DIASTEREOCONTROLADA DE LITIO
VINIL SULFÓXIDOS A *N*-SULFINIMINAS**

2.1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha estado involucrado en el estudio de la reactividad de vinil sulfóxidos como precursores de alcoholes alílicos por adición de especies litiadas **AB** sobre aldehídos **AA** (Esquema 2.1, X = O). Este proceso transcurre con bajo estereocontrol, aislándose los aductos oxigenados **AC** en relación aproximada 60:40 en la mayoría de los casos, manifestando un escaso control por parte del grupo sulfinilo.

Esquema 2.1



A pesar de la importancia sintética y biológica de las aminas alílicas enantiopuras, son escasos los precedentes bibliográficos dedicados a su preparación diastereoselectiva con control en la regioquímica para dobles enlaces polisustituídos. Dados los extraordinarios resultados cosechados por las *N*-sulfiniminas en su papel de electrófilos en las últimas décadas, en nuestro grupo se planteó el acceso a derivados nitrogenados **AC** por adición de litio vinil sulfóxidos **AB** a *N*-sulfiniminas **AA** (X = NSO*p*-Tol). La presencia de un nuevo grupo sulfinilo directamente unido al heteroátomo en este tipo de sustratos podría influir positivamente en el proceso, ya que frecuentemente el azufre quiral no sólo activa el enlace imina frente a ataques nucleófilos, sino que a menudo dirige el curso estereoquímico.

En la primera parte de este capítulo se llevará a cabo una revisión breve de los antecedentes generales y del grupo de investigación relativos al desarrollo de metodologías asimétricas dirigidas por el azufre en este tipo de sustratos, especialmente aquellas en las que participan *N*-sulfiniminas como electrófilos y vinil sulfóxidos como nucleófilos. Posteriormente, se describirán los resultados obtenidos en esta tesis doctoral en la adición de litio vinil sulfóxidos a *N*-sulfiniminas, examinando el proceso de doble diastereoselección por parte de los productos de partida quirales, y la ampliación del estudio a la síntesis de derivados de los aductos **AC**.

2.2. ANTECEDENTES.

2.2.1. *N*-sulfiniminas en síntesis asimétrica: aplicaciones como inductores quirales.

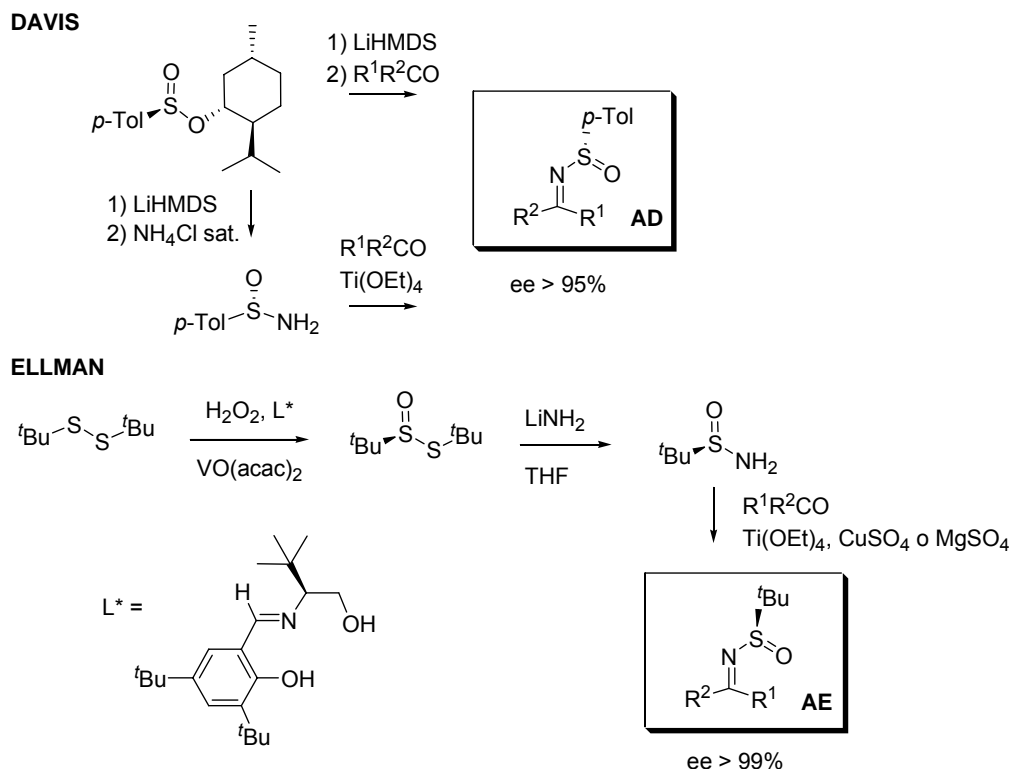
El gran potencial de las *N*-sulfinil iminas como controladores quirales en la síntesis de derivados nitrogenados ha quedado reflejado en la bibliografía reciente, donde destacan de forma

especial las aportaciones de los grupos de investigación de F. A. Davis, relativas al estudio de las *p*-tolil, y de J. A. Ellman dedicadas a las *t*-butil sulfiniminas.⁶

El grupo sulfinilo directamente unido al nitrógeno ejerce un control excepcional sobre la reactividad y la capacidad de inducción quiral de este tipo de intermedios, de modo que no sólo activa el enlace imina frente a adiciones nucleófilas, sino que provoca un efecto estereodirector en la entrada del reactivo, predecible en muchos casos, independientemente de la naturaleza de la imina (enolizables y no enolizables).⁷

Aunque existen diversos métodos de síntesis de *N*-sulfiniminas, a efectos prácticos, los métodos generales de preparación de *p*-tolil **AD** y *t*-butil sulfiniminas enantiopuras **AE** publicados en la década de los 90 por Davis⁸ y Ellman⁹ (Esquema 2.2) provocaron un incremento notable en su aplicabilidad, ya que permiten el acceso a los dos enantiómeros en el azufre a escala multigramo de forma rápida y eficaz.

Esquema 2.2



⁶ (a) Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993-9003. (b) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003-8030. (c) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984-995. (d) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869-8905.

⁷ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Thimma Reddy, T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555-2563 y referencias.

⁸ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403-1406.

⁹ (a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284. (b) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011-8019.

En el primer caso la reacción puede llevarse a cabo en una o dos etapas desde el *p*-toluen sulfinato de mentilo. Aunque el proceso en un solo paso ofrece buenos resultados para sulfiniminas aromáticas, el aislamiento de la *p*-tolil sulfinamida y posterior condensación con aldehídos constituye un método más general para iminas aril y alquil sustituidas. Por otro lado, la síntesis de Ellman consta de una primera etapa de oxidación asimétrica del disulfuro de di-*t*-butilo, seguida de adición de amiduro de litio para generar la *t*-butil sulfinamida, que de nuevo se condensa con aldehídos o cetonas en presencia de ácidos de Lewis. Aparte de estos dos métodos, recientemente se han diseñado otras rutas sintéticas que permiten obtener sulfiniminas con diversa sustitución en el azufre.¹⁰

Por tanto, las *N*-sulfiniminas cumplen los requisitos necesarios como inductores quirales en síntesis asimétrica:

- asequibles económicamente
- fácil accesibilidad desde el punto de vista sintético
- configuracionalmente estables
- activan/controlan la reactividad del sustrato
- eliminación sencilla

Todo esto ha hecho posible que las *N*-sulfiniminas se hayan aplicado con éxito en un gran número de procesos. Algunos de los más destacados se exponen en el Esquema 2.3. Como se indica, en tan sólo un paso sintético es posible acceder a derivados de gran interés, como aminas α -sustituidas,¹¹ aminoácidos,¹² aminoaldehídos o aminocetonas,¹³ donde se generan uno o dos centros asimétricos de forma altamente diastereoselectiva.

Por otra parte, las *N*-sulfiniminas destacan como sintones quirales en la preparación estereoselectiva de heterociclos de nitrógeno con diferente funcionalización. En una o varias etapas de síntesis es posible acceder a esqueletos de tipo isoquinolina,¹⁴ aziridina,¹⁵ imidazolidina,¹⁶ pirrolidina¹⁷ o piperidina,¹⁸ entre otros. A menudo, estas aproximaciones sintéticas comienzan con la adición de especies nucleófilas tipo enolato a sulfiniminas. Inicialmente, nuestra

¹⁰ (a) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Su, X.; Wilkinson, H. S.; Lu, Z.-H.; Magiera, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6386-6408. (b) Fernández, I.; Valdivia, V.; Khair, N.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 745-748.

¹¹ (a) Borg, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6709-6712. (b) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268-269.

¹² (a) Davis, F. A.; Srirajan, V.; Fanelli, D. L.; Portonovo, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7663-7666. (b) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035.

¹³ (a) Davis, F. A.; Prasad, K. R.; Nolt, M. B.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 925-927. (b) Ishimaru, K.; Kojima, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8395-8398.

¹⁴ Davis, F. A.; Mohanty, P. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1290-1296.

¹⁵ Davis, F. A.; Deng, J.; Zhang, Y.; Haltiwanger, R. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7135-7143.

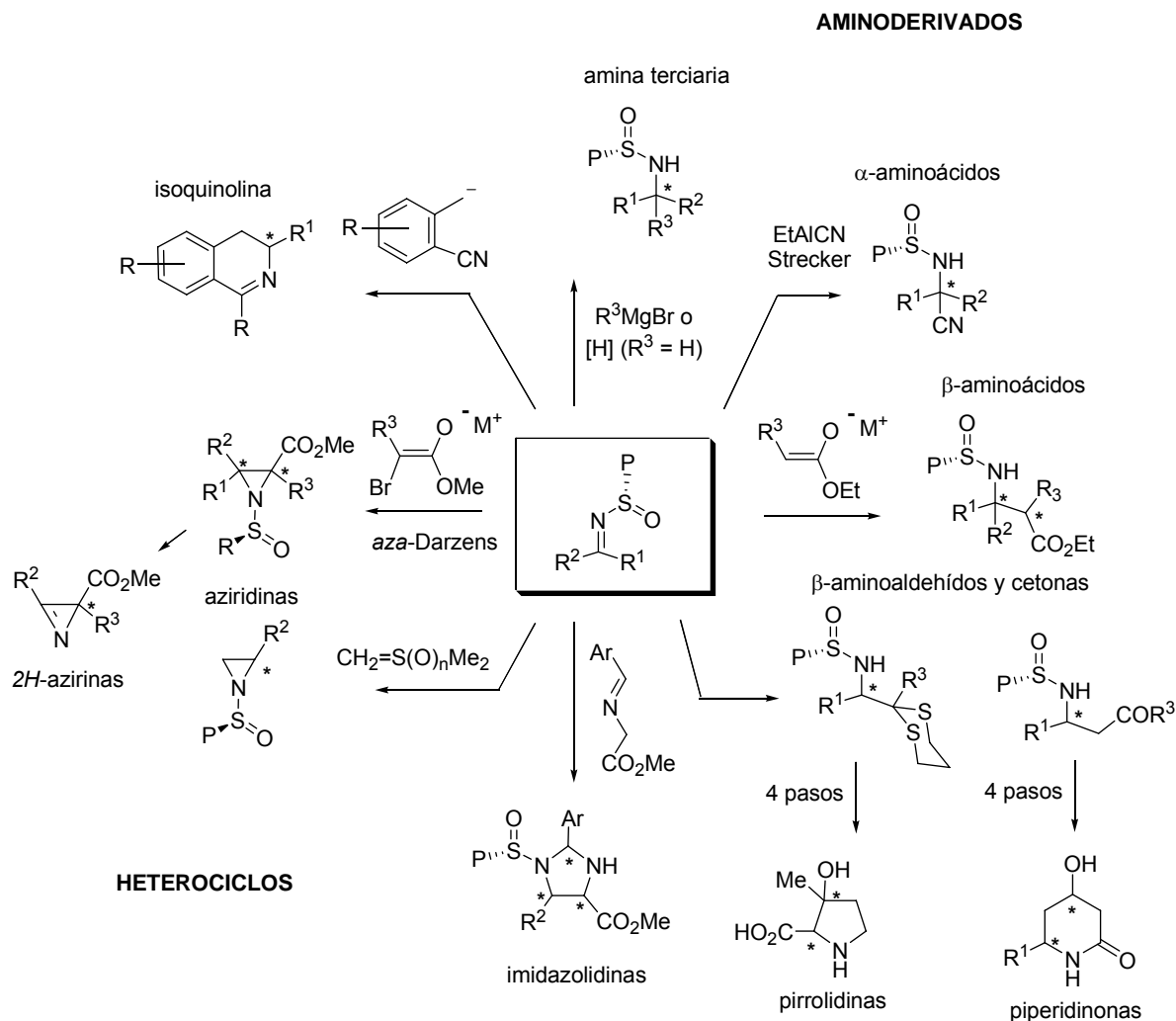
¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2867-2876.

¹⁷ Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Chai, J.; Skucas, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2743-2746.

¹⁸ Davis, F. A.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1041-1043.

atención se centrará en la síntesis diastereocontrolada de aminas quirales desde *N*-sulfiniminas enantioméricamente puras, como se detalla a continuación.

Esquema 2.3



2.2.2. Adición nucleófila sobre *N*-sulfiniminas: síntesis estereocontrolada de aminas α -sustituidas.

La excelente capacidad de las *N*-sulfiniminas para actuar como electrófilos, unida a los buenos resultados cosechados en cuanto a diastereoselectividad y a su fácil accesibilidad ha provocado un gran interés en su aplicación en la síntesis de aminas quirales. Además, el grupo sulfinilo presenta algunas ventajas como grupo protector en la generación de la *N*-sulfinamida, como es su relativa estabilidad en medio básico, la cual permite realizar transformaciones sobre el resto de la molécula sin liberar la amina, pudiendo desprotegerse de forma limpia en medio ácido al final del proceso.

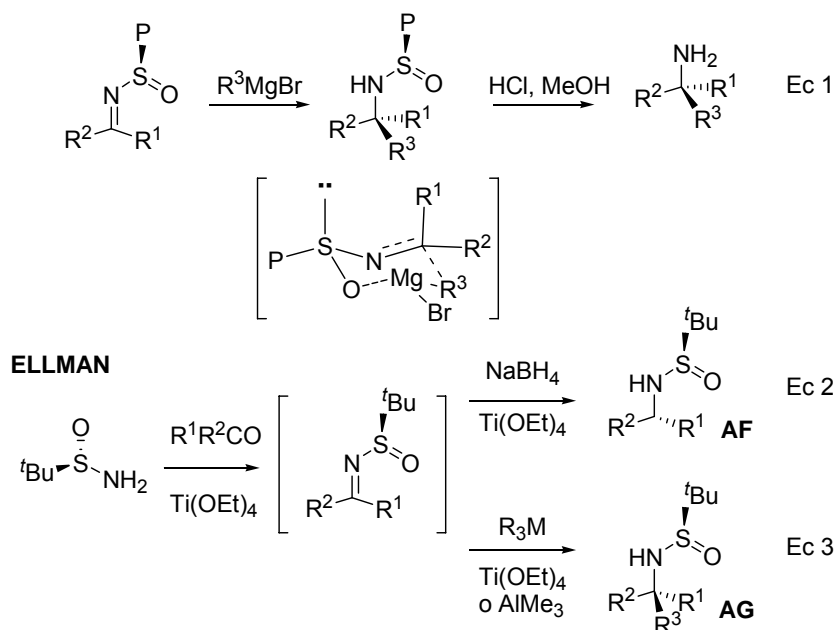
- **Adición de reactivos organometálicos.**

Las investigaciones iniciales acerca de la adición de reactivos de Grignard sobre *p*-tolil sulfiniminas revelaron que únicamente era posible adicionar organometálicos poco reactivos como el bromuro de bencilmagnesio para poder sintetizar las correspondientes sulfinamidas en rendimiento y diastereoselectividades moderadas, evitando la adición al azufre (Esquema 2.4, ec 1). Esto es lo que ocurría principalmente al llevar a cabo la reacción con organometálicos muy reactivos como el bromuro de metilmagnesio, que generaba exclusivamente el *p*-tolil metil sulfóxido. Esta tendencia a la adición sobre el azufre en *p*-tolil derivados se subsanó en parte premezclando el reactivo organometálico con CuI o variando el sustituyente sobre el azufre.¹⁹ Adicionalmente, el grupo de Ellman realizó un estudio exhaustivo de la reactividad de *t*-butil sulfiniminas, logrando excelentes resultados en la adición de organometálicos (Li, Mg) en combinación con AlMe₃ o en la reducción de cetiminas con NaBH₄ con Ti(OEt)₄ para un buen número de aldiminas y cetiminas (Esquema 2.4, ec 2 y 3).¹¹ Dado que la síntesis de sulfiniminas requiere del empleo de Ti(OEt)₄ como ácido de Lewis, se optimizó un protocolo one-pot para obtener sulfinamidas α -sustituidas **AF** directamente desde la *t*-butil sulfinamida.^{11a}

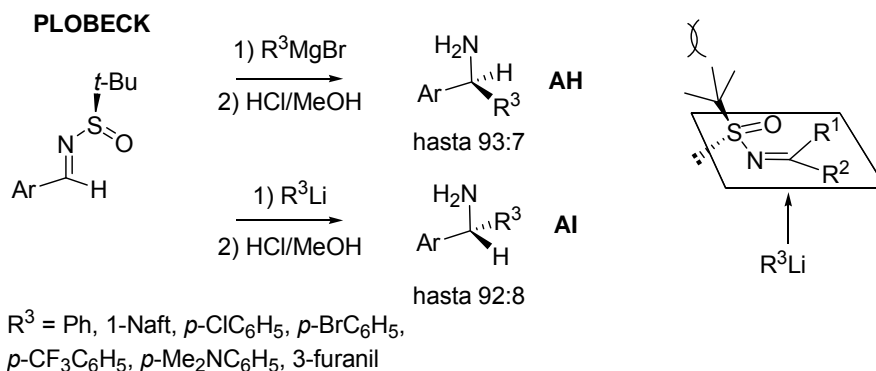
Independientemente del resto sobre el azufre, era posible eliminar el grupo sulfinilo de las sulfinamidas resultantes por tratamiento con HCl en MeOH, y en general, la adición del reactivo era predecible a través de un estado de transición de 6 miembros tipo silla, donde el grupo voluminoso unido al azufre ocupaba la posición ecuatorial (Esquema 2.4).

¹⁹ (a) Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Xia, P. F.; Wong, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5725. (b) Yang, T.-K.; Chen, R.-Y.; Lee, D.-S.; Peng, W.-S.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Jong, T.-T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 914-921. (c) Kaweck, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2827-2832.

¹¹ (a) Borg, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6709-6712. (b) Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268-269.

Esquema 2.4 Síntesis de aminas quirales α -sustituidas

Ejemplos interesantes de síntesis estereodivergente que permiten el acceso a ambos diastereómeros de la amina desde una única sulfinimina son las metodologías desarrolladas por Plobeck²⁰ y Shimizu²¹ (Esquema 2.5). En el primer caso, la aproximación se basa en la diferente reactividad de ArMgBr frente a ArLi ; la inesperada estereoquímica obtenida al emplear aril litios se justificó mediante el estado de transición abierto que se muestra, donde el grupo *t*-butilo determina la aproximación del reactivo por la cara α de la sulfinimina. Por otra parte, a través del estudio de las preferencias conformacionales se ha determinado que el conformero más abundante es el que dispone los enlaces $\text{C}=\text{N}$ y $\text{S}=\text{O}$ en sinperiplanar, con un ángulo torsional $\text{C}-\text{N}-\text{S}-\text{O}$ próximo a 13° . Se ha establecido que, en ausencia de quelatos, esta disposición prevalece por minimizar las repulsiones de los pares electrónicos no compartidos del O, S y N.²²

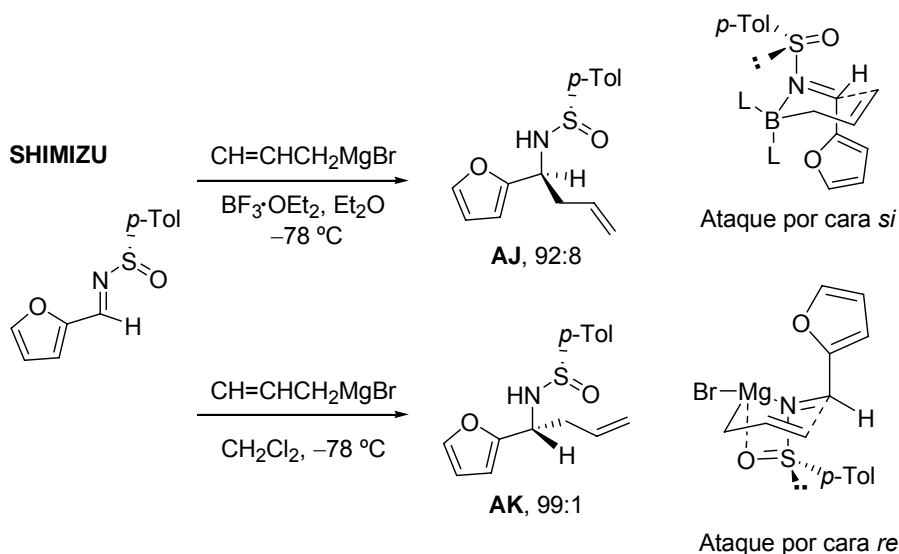
Esquema 2.5

²⁰ Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303-310.

²¹ Koriyama, Y.; Nozawa, A.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9621-9628.

²² Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Kaur, A.; Kaur, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 43-50.

Esquema 2.5 (continuación)



En el segundo ejemplo se pone de manifiesto el diferente comportamiento de las *N*-sulfiniminas en presencia o ausencia de ácidos de Lewis como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La interacción del metal con el oxígeno del grupo sulfinilo, influenciada por la capacidad de coordinación del metal (adición de alilmagnesio frente a alilboranos), fija la disposición espacial del grupo *p*-tolilo, que en última instancia es el responsable de establecer la aproximación favorecida para el grupo alilo.

Por otra parte, la adición de diferentes reactivos organometálicos sobre sulfiniminas convenientemente funcionalizadas ha generado una gran variedad de aminas quirales ramificadas como α -aminoácidos,²³ β -aminoalcoholes,²⁴ etc. Además, recientemente se ha evaluado la adición de triorganocincatos a *N*-sulfiniminas, con resultados muy prometedores.²⁵

Por último, cabe destacar que la tendencia a la α -desprotonación de las *N*-sulfinilcetiminas, que ha provocado su escasa aplicación en la adición nucleófila, sin embargo ha sido aprovechada en la síntesis diastereocontrolada de aminoderivados por adición de las correspondientes metaloenaminas a diferentes electrófilos.²⁶

• Síntesis de α -aminoácidos.

El grupo de Davis ha estudiado extensamente la reacción de Strecker sobre *N*-sulfinil iminas para generar α -aminoácidos mediante adición diastereoselectiva de cianuro al enlace imina.

²³ Davis, F. A.; McCoull, W. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3396-3397.

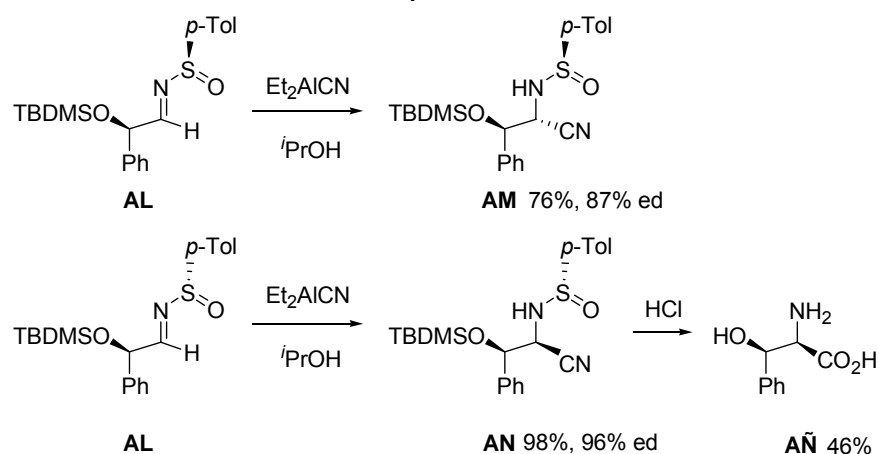
²⁴ (a) Tang, T. P.; Volkman, S. K.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8772-8778. (b) Barrow, J. C.; Ngo, P. L.; Pellicore, J. M.; Selnick, H. G.; Nantermet, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2051-2054.

²⁵ (a) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603-606. (b) Kolodney, G.; Sklute, G.; Perrone, S.; Knochel, P.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9291-9294. (c) Maji, M. S.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1847-1850.

²⁶ Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518-6519.

El tratamiento con Et_2AlCN en $i\text{PrOH}$ genera los correspondientes aminonitrilos, y tras hidrólisis, los ácidos derivados. Un ejemplo de esta metodología se muestra en el Esquema 2.6. Aunque la presencia de un centro quiral en α a la sulfinimina **AL** genera una combinación de configuraciones favorable (S_S/R vs R_S/R), el control preferente del grupo sulfinilo permite preparar ambos diastereómeros del aminoácido **AM** y **AN**, eligiendo el isómero adecuado de la sulfinimina de partida.^{12a} En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo por optimizar esta ruta de síntesis que permite la preparación de gran diversidad de aminoácidos de forma simple, y se ha logrado muy buena diastereoselectividad al emplear el sistema $\text{Et}_2\text{AlCN}/i\text{PrOH}$ con cetiminas para obtener ácidos sobre carbonos cuaternarios.²⁷ Por otra parte, el grupo de Hou ha conseguido excelentes diastereoselectividades para aldiminas enolizables por tratamiento con TMSCN/CsF .²⁸

Esquema 2.6



Adicionalmente, se han desarrollado rutas de síntesis de ésteres α -amino fosfónicos²⁹ y borónicos³⁰ desde *N*-sulfiniminas, ambos con un amplio espectro de aplicabilidad terapéutica. En concreto, Evans ha desarrollado la aproximación a los derivados de fósforo por adición de fosfitos de litio a *p*-tolil sulfinil aldiminas aromáticas³¹ y, recientemente, Ellman ha llevado a cabo la síntesis de ésteres α -amino borónicos **AO** por adición de boro catalizada por cobre a *t*-butil sulfinil aldiminas. Este último ha demostrado ser un proceso general para sustratos aromáticos y alifáticos y se ha aplicado con éxito a la síntesis de Bortezomib, fármaco aprobado para el tratamiento del cáncer, en tan sólo 6 pasos desde la *i*-butil sulfinimina.³⁰

^{12a} Davis, F. A.; Srirajan, V.; Fanelli, D. L.; Portonovo, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7663-7666.

²⁷ Davis, F. A.; Lee, S.; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704-8708.

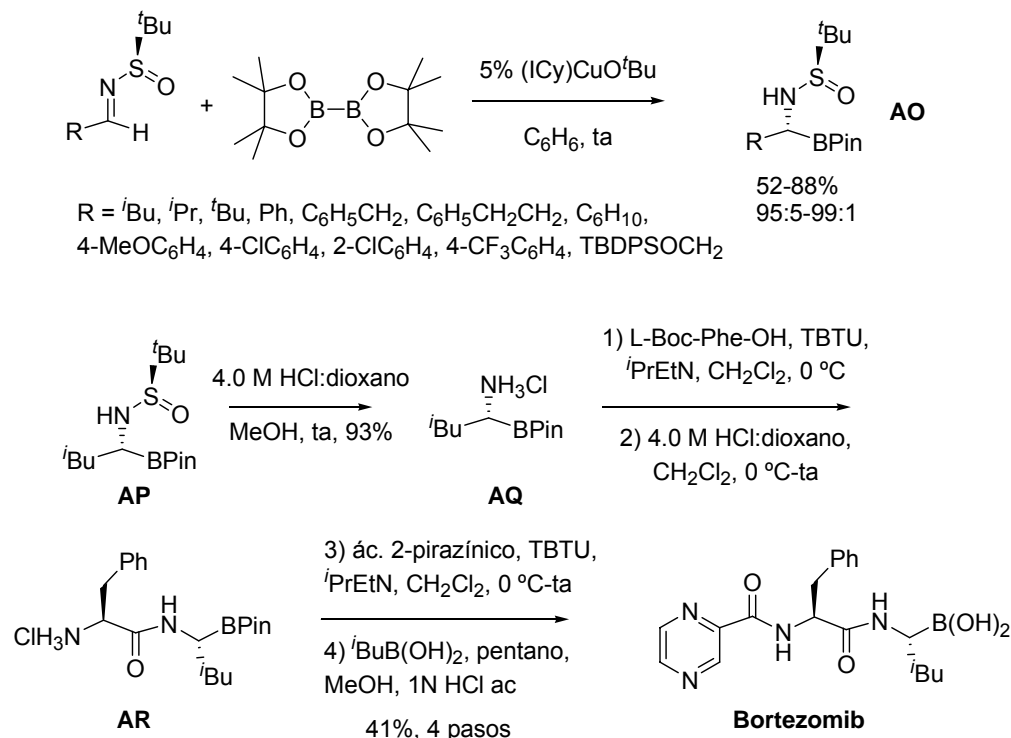
²⁸ Li, B.-F.; Yuan, K.; Zhang, M.-J.; Wu, H.; Dai, L.-X.; Wang, Q. R.; Hou, X.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6264-6267.

²⁹ Davis, F. A.; Lee, S. H.; Xu, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3774-3781.

³⁰ Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910-6911.

³¹ Lefebvre, I. M.; Evans, S. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7532-7533.

Esquema 2.7



- **Adición de enolatos: síntesis de derivados β -aminocarbonílicos.**

La síntesis de β -aminoácidos y β -aminocetonas ha recibido notable atención en los últimos años. Los primeros destacan como intermedios en la síntesis de β -péptidos y los segundos como sintones en la preparación de gran variedad de heterociclos, como se expondrá en el tercer capítulo de la memoria. La aproximación más frecuente a este tipo de estructuras implica la adición 1,2-diastereocontrolada de enolatos al enlace imina.

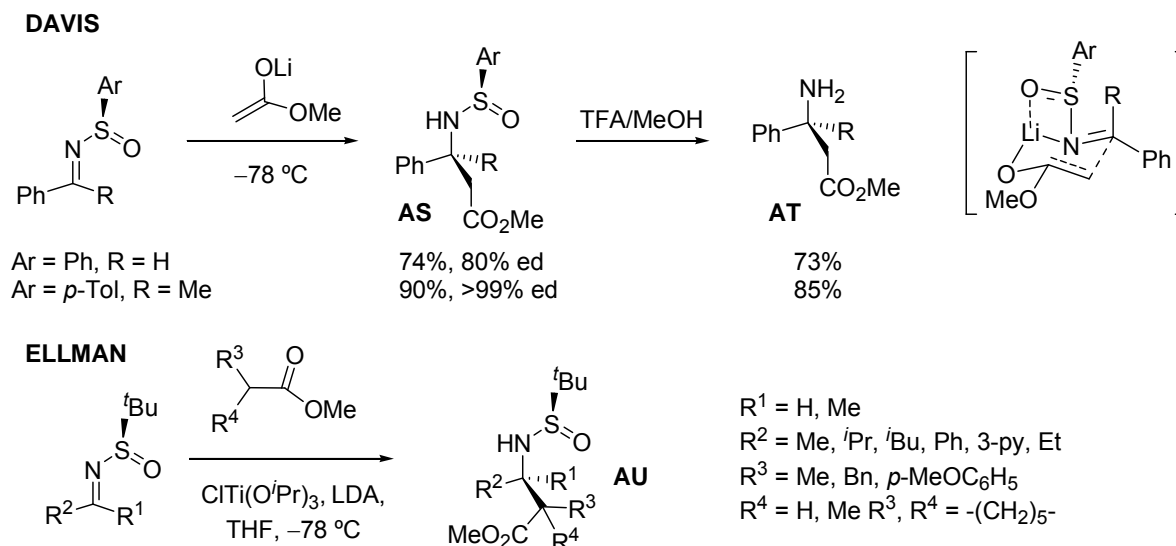
En relación con la preparación de β -aminoácidos quirales, el grupo de Davis ha desarrollado una ruta eficiente aplicable tanto a aldiminas como a cetiminas (**AS**, Esquema 2.8).³² Otros grupos como el de Kaweckí o Skrydstrup han puesto a punto la síntesis de este tipo de estructuras desde *p*-tolil, 10-isobornil o *t*-butil sulfiniminas empleando TMSOTf o BF₃·OEt₂ como ácido de Lewis para promover la adición.³³ No obstante, uno de los métodos más versátiles es el descrito por Ellman, el cual permite obtener β -aminoácidos di, tri y tetrasustituídos **AU** de forma altamente diastereoselectiva para una amplia variedad de sustratos por tratamiento con enolatos

³² Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6387-6389.

³³ (a) Kaweckí, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8724-8727. (b) Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7112-7114.

de titanio.³⁴ Para la mayor parte de las aproximaciones, la estereoquímica del proceso se puede explicar mediante un estado de transición de 6 miembros tipo Zimmerman-Traxler.

Esquema 2.8



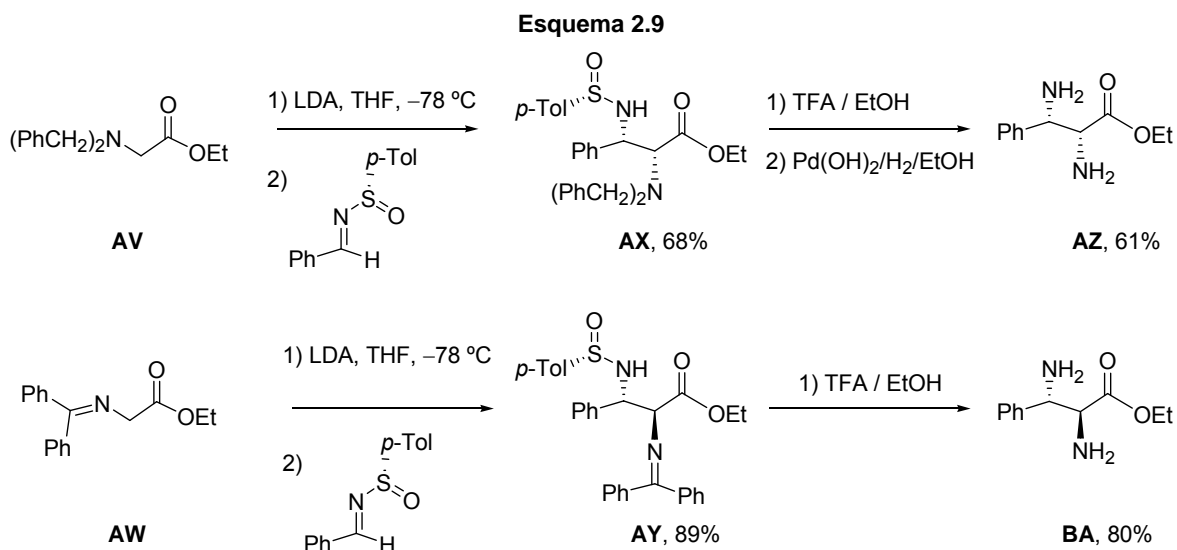
Otros derivados relacionados muy valorados por formar parte de productos con actividad biológica son los α,β -diaminoácidos.³⁵ Éstos han resultado fácilmente accesibles a partir de *N*-sulfiniminas, un ejemplo muy interesante es el publicado por Davis mediante adición de enolatos de glicina **AV** y **AW** a *p*-tolil sulfiniminas. La *N*-protección de los aminoésteres **AV/AW** ha demostrado ejercer una influencia crítica en la geometría de enolato formado, responsable de la configuración final del carbono en α al grupo éster **AX/AY**.³⁶ De esta manera, ambos diastereómeros del ácido son accesibles desde una sulfinimina común, con la ventaja de la fácil desprotección en los dos casos por tratamiento en medio ácido de **AY** o hidrogenación de **AX**.³⁷

³⁴ Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7819-7832.

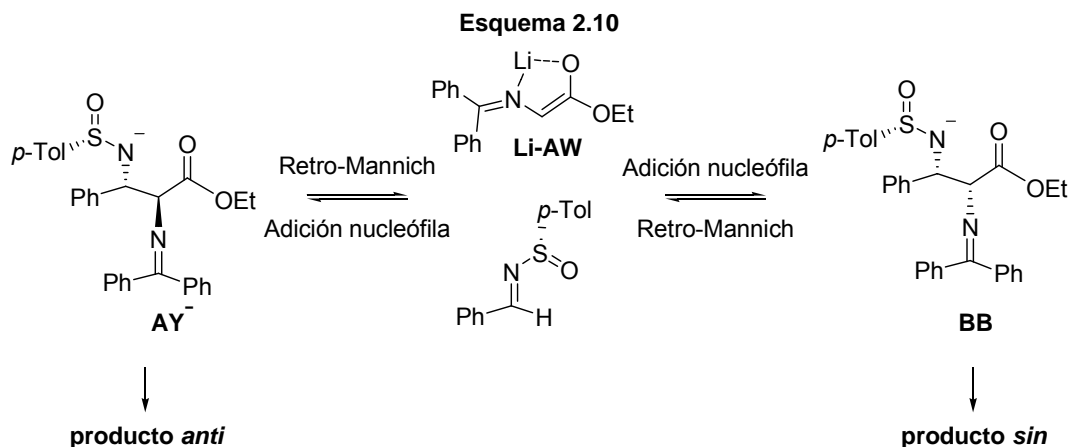
³⁵ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3167-3196.

³⁶ Estudios de la influencia de la geometría de enolatos en procesos de adición a iminas y reacciones aldólicas: (a) Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8398-8407. (b) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120-6123.

³⁷ Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2789-2792.



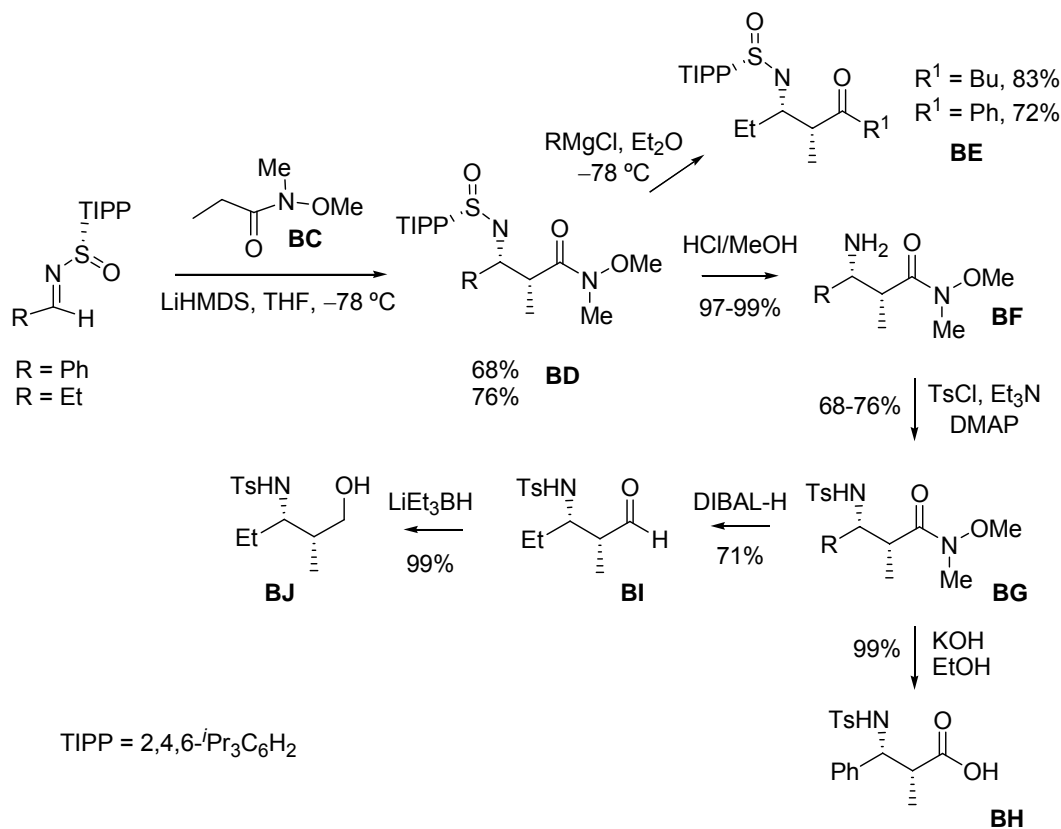
Como continuación a este trabajo, recientemente se ha publicado la preparación de los dos diastereómeros del aminoéster desde un único enolato **Li-AW**, donde la presencia de agua en la reacción con LDA provoca la inversión de la diastereoselectividad en el producto de reacción.³⁸ Esto se ha explicado en base a una tendencia al proceso de retro-Mannich de la especie aniónica procedente de la diamina *anti* **AY**. En presencia de moléculas de agua ($\text{H}_2\text{O}/\text{LDA}$) que estabilizan este intermedio aniónico, la reacción conduce mayoritariamente al producto *anti*, de control cinético, mientras que en ausencia de agua, el proceso retro-Mannich predomina, y se obtiene mayoritariamente el producto termodinámico *sin*. En este caso la estabilización del anión sobre el nitrógeno por parte del grupo sulfinamida no impide la fragmentación, debido probablemente al impedimento estérico en **AY** y a la estabilidad del enolato **Li-AW** (Esquema 2.10).



³⁸ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 833-836.

Esta estrategia sintética que implica el uso de enolatos se ha extendido a la preparación de otros compuestos aminocarbonílicos como β -aminoaldehídos o β -aminocetonas, intermediarios sintéticos que han despertado un gran interés en los últimos años como precursores de 1,3-aminoalcoholes.^{13a} o de alcaloides de diversa funcionalización.^{39,36a} La falta de un proceso general de síntesis de β -aminocetonas α -sustituidas que puedan derivar en estructuras con nuevos centros asimétricos, ha llevado al grupo de Davis a investigar la síntesis de este tipo de estructuras por adición estereocontrolada de amidas proquirales tipo Weinreb **BC** a *N*-sulfinil iminas (Esquema 2.11).⁴⁰ El sustituyente unido al azufre resultó clave en la excelente diastereoselección del proceso, donde se obtiene de forma muy mayoritaria uno de los cuatro isómeros posibles.⁴¹ Las *sin*- β -aminoamidas α -sustituidas **BD** obtenidas inicialmente, fueron transformadas en los correspondientes aminoácidos **BH**, aminoaldehídos **BI** y aminocetonas **BE** derivadas en pocas etapas sintéticas.

Esquema 2.11



^{13a} Davis, F. A.; Prasad, K. R.; Nolt, M. B.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 925-927.

³⁹ (a) Davis, F. A.; Santhanaraman, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4222-4226. (b) Chan, C.; Zheng, S.; Zhou, B.; Guo, J.; Heid, R. M.; Wright, B. J. D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1749-1754.

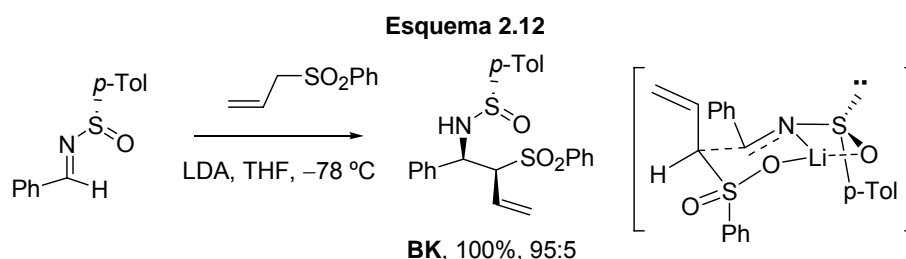
^{36a} Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8398-8407.

⁴⁰ Davis, F. A.; Song, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2413-2416.

⁴¹ Otras adiciones recientes de reactivos proquirales sobre *N*-sulfiniminas: (a) Wang, Y.; He, Q.-F.; Wang, H.-W.; Zhou, X.; Huang, Z.-Y.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1588-1591. (b) ver referencia 36a.

- **Adición de carbaniones estabilizados: procesos de doble diastereoselección.**

Otro proceso de formación de enlace carbono-carbono desde sulfiniminas es la adición de especies carbaniónicas procedentes de moléculas con protones susceptibles de ser abstraídos por bases fuertes como LDA. La posibilidad de deslocalización electrónica por anillos aromáticos o por grupos electroattractores hacen viable la adición estereocontrolada de las mismas. Un ejemplo reciente se muestra en el Esquema 2.12, donde la adición de litio alil sulfonas genera la sulfinamida homoalílica **BK** en rendimiento cuantitativo y con una diastereoselectividad de 95:5.⁴² Se propuso un estado de transición, donde el ataque a la imina se produce mayoritariamente por la cara *si* minimizando las repulsiones Ph (C=N) (ecuatorial)/Ph (SO₂).



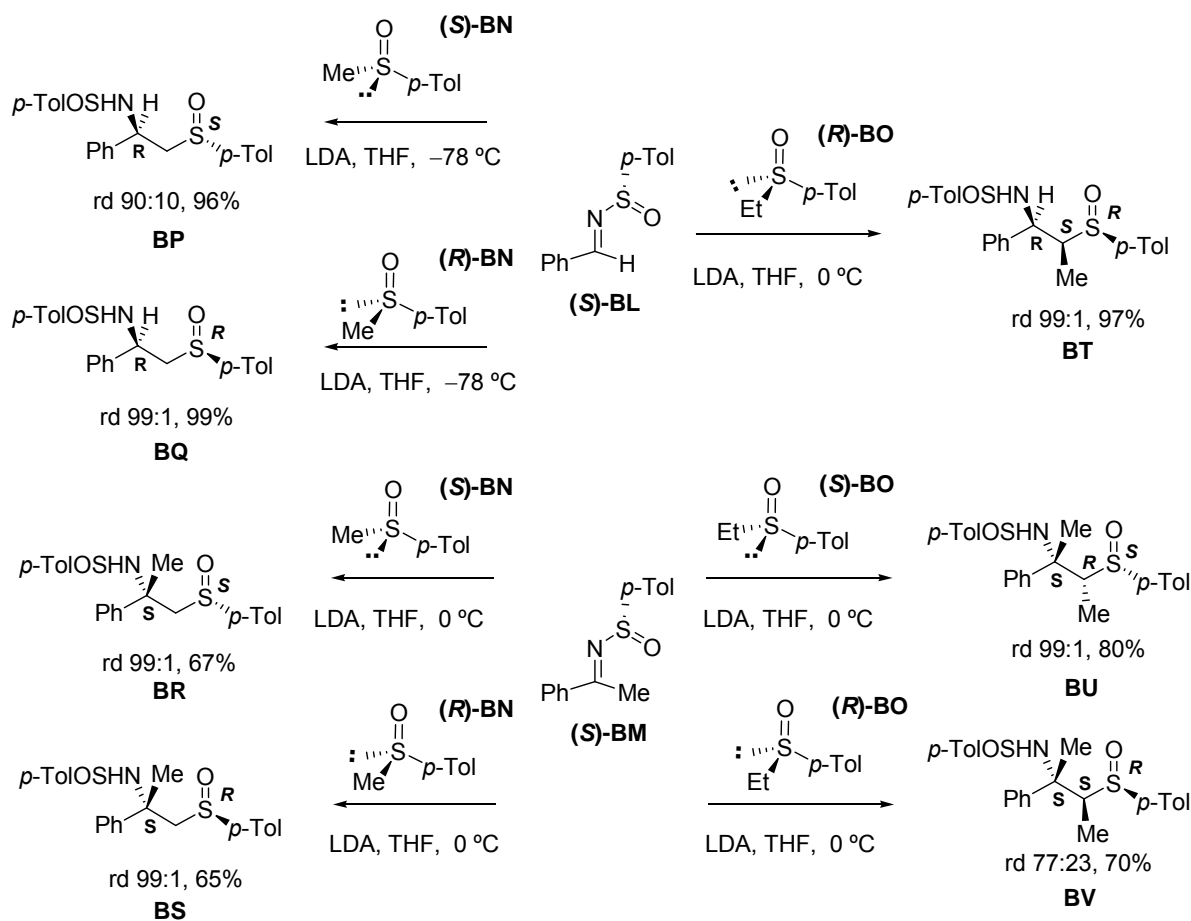
En este contexto, la introducción de nucleófilos quirales, con posibilidad de cooperar en la diastereoselección de la reacción, puede contribuir de manera muy positiva a la mejora del estereocontrol y a ampliar la generalidad y aplicabilidad del proceso. En la última década, el grupo de García Ruano ha investigado intensamente la adición de sulfinil carbaniones a *N*-sulfinil iminas, logrando extraordinarios resultados. Por una parte, la adición del carbanión resultante del metil y etil *p*-tolil sulfóxido (**BN** y **BO**) con aldiminas (**S**)-**BL** y cetiminas (**S**)-**BM** ha dado lugar a β-amino sulfóxidos **BP-BV** de forma altamente diastereoselectiva (Esquema 2.13).⁴³ Para ambas iminas, ha podido identificarse una combinación de configuraciones favorable para el proceso (cooperante) y otra no cooperante. La diastereoselectividad es total para el par cooperante en la reacción de la aldimina (**S**)-**BL** con metil (**R**)-**BN** y etil (**R**)-**BO** *p*-tolil sulfóxidos. Como puede extraerse del esquema, el proceso con cetiminas (**S**)-**BM** genera excelentes resultados para ambas configuraciones de metil *p*-tolil sulfóxido **BN**, mientras que con etil *p*-tolil sulfóxido **BO**, nucleófilo proquiral que produce simultáneamente dos centros asimétricos, se obtiene un único isómero **BU** en el par cooperante al llevar a cabo la reacción a 0 °C, obteniéndose una diastereoselectividad 77:23 en **BV** para el par no cooperante. Estos resultados ponen de relieve el magnífico control ejercido por ambos grupos sulfinilo, responsables cada uno del control estereoquímico ejercido en

⁴² Kumareswaran, R.; Balasubramanian, T.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8157-8162.

⁴³ (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; del Prado, M.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4454-4463. (b) García Ruano, J. L.; Alcudia, A.; del Prado, M.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2856-2862.

la creación del carbono asimétrico más próximo a ellos. Ha sido necesario un profundo análisis estructural y numerosas transformaciones para correlacionar la estereoquímica de los diversos productos y confirmar la asignación estructural. Adicionalmente, se ha llevado a cabo la transformación de los β -aminosulfóxidos en los correspondientes β -aminoalcoholes mediante reacción tipo Pummerer.

Esquema 2.13



En el contexto de la síntesis diastereoselectiva de aminoderivados por adición de carbaniones proquirales, este grupo de investigación ha publicado la adición de *o*-sulfinil bencil carbaniones a *N*-sulfiniminas para obtener con total diastereoselectividad β -alquil,⁴⁴ β -hidroxil⁴⁵ y β -sulfanil aminas.⁴⁶ De nuevo, es necesario resaltar el excelente control de ambos grupos sulfinilo presentes en el nucleófilo **BW** y electrófilo en la adición a *N*-sulfinil cetiminas **BX**,^{44a,46a} para

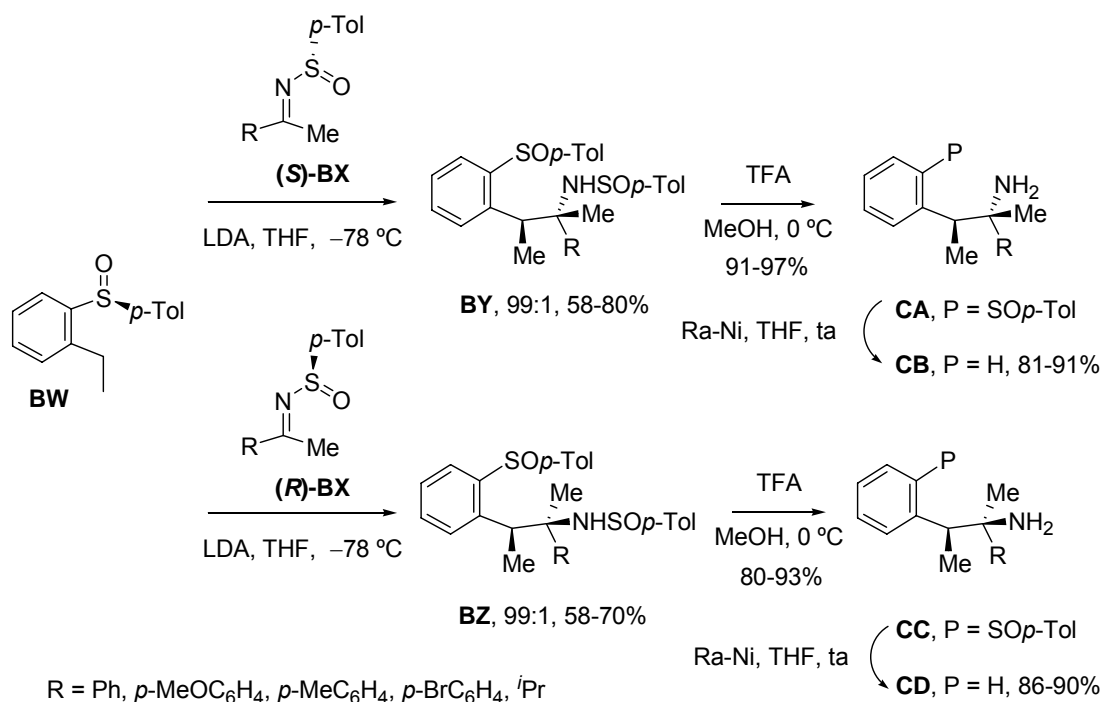
⁴⁴ (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048-13054. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677-680.

⁴⁵ García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513-4516.

⁴⁶ (a) Arroyo, Y.; Meana, Á.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 764-772. (b) Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914-3920.

producir *t*-alquil aminas diastereoméricamente puras (Esquema 2.14). La desprotección selectiva de las sulfonamidas **BY/BZ** en medio ácido y la eliminación del sulfóxido con Ra-Ni permite acceder a aril aminas libres **CB/CD** con buen rendimiento. Se propusieron los modelos estereoquímicos indicados, **A_S** para sulfonamidas **(S)-BX** y **B_R** para sulfonamidas **(R)-BX**, donde el litio se coordina simultáneamente al oxígeno del sulfinilo y al nitrógeno de la imina. En la aproximación, la imina se dispone mayoritariamente en conformación *S-cis* con el grupo metilo, minimizando las interacciones estéricas del grupo *p*-tolilo con el nucleófilo y con el resto metilo sobre la imina.

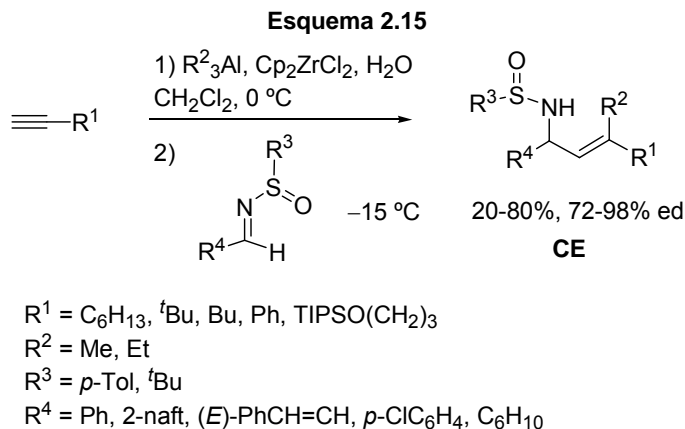
Esquema 2.14



En este tipo de transformaciones, la participación activa y eficaz de ambos grupos sulfinilo en el control de la quiralidad del proceso hace posible extender la metodología de síntesis asimétrica de aminas funcionalizadas a la preparación de todos los diastereómeros posibles por simple cambio de la configuración en el azufre en los productos de partida.

2.2.3. Síntesis de aminas alílicas enantioméricamente puras.

A pesar de la utilidad sintética y farmacológica de las aminas alílicas enantiopuras,⁴⁷ las aproximaciones enantioselectivas presentes en la bibliografía son mucho menores en comparación con los alcoholes análogos. Esto se debe en parte al menor desarrollo de los procesos de adición estereocontrolada de reactivos organometálicos sobre iminas, ampliamente estudiado en el caso de aldehídos y cetonas. La menor electrofilia y carácter básico de las iminas respecto a los aldehídos ha hecho necesario desarrollar nuevos métodos para promover la adición de organometálicos. Por esto, recientemente se han descrito aproximaciones enantioselectivas a aminas funcionalizadas mediante la adición de reactivos de organocinc a iminas activadas en combinación con otros metales⁴⁸ y de diversos reactivos organometálicos catalizada por rodio.⁴⁹ Sin embargo, hasta el momento no existe un proceso general de síntesis de aminas alílicas por transferencia enantioselectiva de un resto vinilo desde reactivos organometálicos (generalmente preformados *in situ*).⁵⁰ En el año 2002, el grupo de investigación de P. Wipf publicó un procedimiento eficaz de síntesis diastereoselectiva de aminas alílicas **CE** trisustituidas en el doble enlace, desde *t*-butil y *p*-tolil sulfiniminas, obteniendo excelentes resultados de rendimiento y diastereoselectividad para una amplia batería de sustratos (Esquema 2.15).⁵¹ De nuevo, la elección de la sulfinimina de partida (*S_S* o *R_S*) permite preparar selectivamente el diastereómero deseado del producto final.



⁴⁷ (a) Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689-1708. (b) Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5776-5788.

⁴⁸ (a) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6525-6528. (b) Lauzon, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2743-2745. (c) Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4244-4247. (d) Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 979-981.

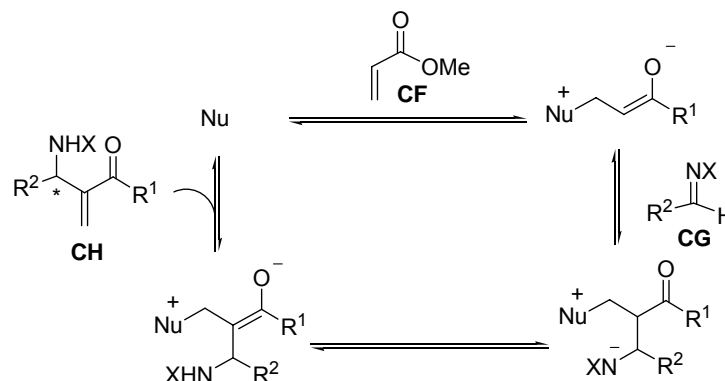
⁴⁹ (a) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13584-13585. (b) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6125-6128. (c) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 976-977.

⁵⁰ La adición de vinilzirconocenos es conocida, pero no su vertiente enantioselectiva: Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761-768. Adición enantioselectiva (51-89% ee) catalizada por níquel, donde ocurre simultáneamente la transferencia de etilo: Sejal J. Patel, T. F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3941-3944.

⁵¹ Wipf, P.; Nunes, R. L.; Ribe, S. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3478-3488.

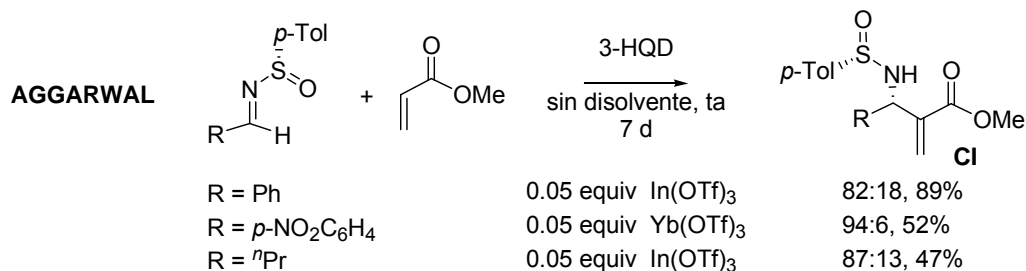
Por otra parte, la reacción de *aza*-Morita Baylis-Hillman ha generado muy buenos resultados en la síntesis de aminas alílicas tipo **CH** por condensación de alquenos electrodeficientes **CF** e iminas convenientemente activadas **CG**.⁵² Sin embargo este proceso presenta algunos inconvenientes como el requerir largos tiempos de reacción o la pérdida de selectividad para dobles enlaces trisustituídos (Esquema 2.16).

Esquema 2.16. Mecanismo propuesto para *Aza*-Morita Bayllis-Hillman



Entre los escasos ejemplos presentes en la bibliografía que implican el uso de *N*-sulfiniminas, mucho menos estudiadas que las sulfoniminas,⁵³ se encuentran los descritos por Aggarwal⁵⁴ y Shi,⁵⁵ donde se obtienen buenas selectividades para **CI** y **CJ**, respectivamente, a través del empleo de $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ o PhPMe_2 , aunque el proceso no resulta general (Esquema 2.17).

Esquema 2.17



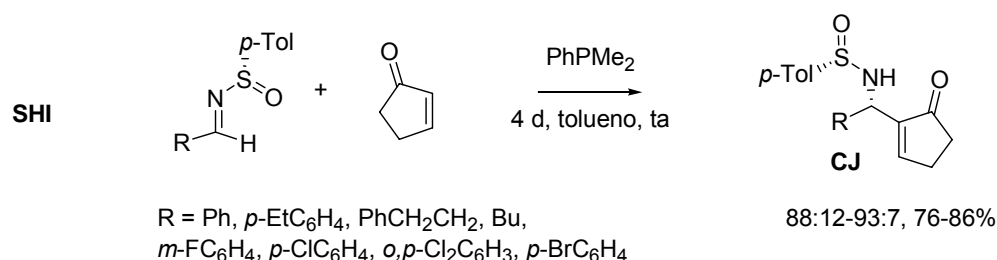
⁵² (a) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628. (b) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905-2916. (c) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48.

⁵³ (a) Lee, H. S.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4119-4122. (b) Qi, M. J.; Shi, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10415-10424. (c) Shi, Y. L.; Shi, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 461-475. (d) Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2329-2334.

⁵⁴ Aggarwal, V. K.; Martín Castro, A. M.; Mereu, A.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1577-1581.

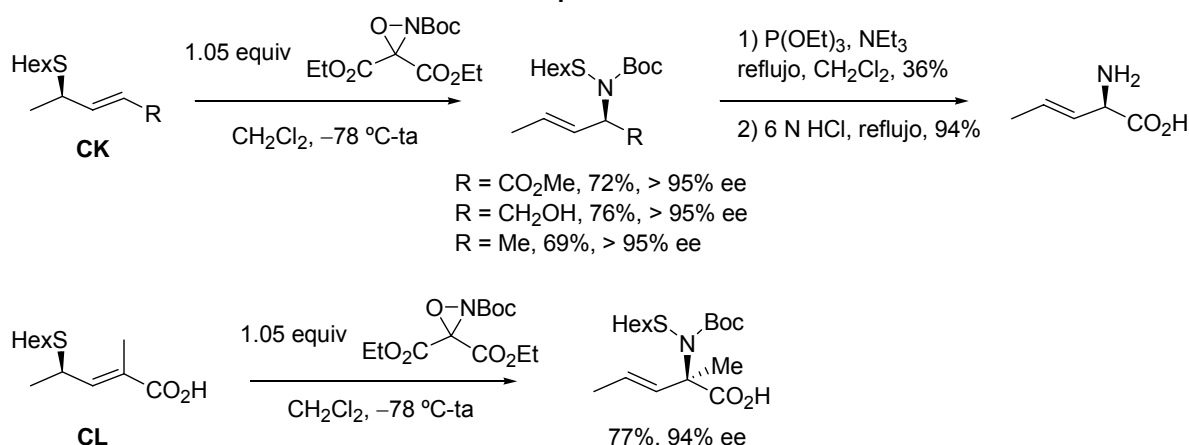
⁵⁵ Shi, M.; Xu, Y.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1195-1200.

Esquema 2.17 (Continuación)



Algunos ejemplos recientes que ofrecen una alternativa novedosa en la preparación de aminas alílicas enantioméricamente enriquecidas son el acoplamiento reductor entre alquinos e iminas empleando precatalizadores de rodio (I) e iridio (I) en combinación con ligandos quirales⁵⁶ o la transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfuros alílicos **CK** y **CL** (Esquema 2.18).⁵⁷

Esquema 2.18



2.2.4. Vinil sulfóxidos: aplicaciones en síntesis asimétrica.

Recientemente se han publicado numerosos artículos que ponen de relieve el importante papel de los sulfóxidos α,β -insaturados enantiopuros como intermedios en la formación estereocontrolada de enlaces carbono-carbono así como en la preparación de moléculas bioactivas.^{2h,2m,2x,2aa} La presencia del grupo sulfínico en estructuras tipo **CM** dota a estos sustratos de la posibilidad de actuar como nucleófilos, a través de especies carbaniónicas generadas por abstracción del protón en α al grupo sulfóxido electroattractor o como electrófilos por adición 1,4

⁵⁶ Skucas, E.; Ngai, M.-Y.; Komanduri, V.; Krische, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394-1401.

⁵⁷ Armstrong, A.; Challinor, L.; Cooke, R. S.; Moir, J. H.; Treweek, N. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4028-4030.

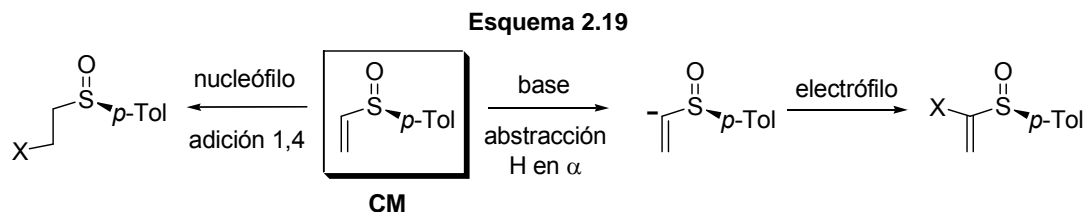
^{2h} Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760.

^{2m} García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1-126.

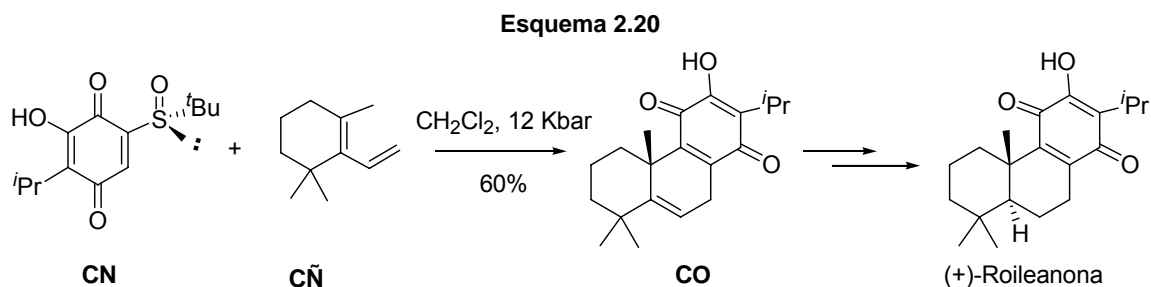
^{2x} Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.

^{2aa} Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559-5601.

(Esquema 2.19). En ambos casos, el grupo sulfinilo quiral ha cosechado buenos resultados como controlador quiral, debido a su naturaleza estereoelectrónica, que hace posible la diferenciación entre las dos caras del sustrato.



Una de las aplicaciones más destacables de este tipo de funcionalidad es su participación en reacciones de cicloadición. En concreto, han dado un gran resultado en procesos Diels-Alder actuando como dienófilos⁵⁸ y, en menor medida, como dienos.⁵⁹ Frecuentemente, el grupo sulfinilo no sólo acelera este tipo de procesos, sino que determina la estereoselectividad π -facial en la síntesis de esqueletos cíclicos complejos. En el Esquema 2.20 se muestra una aplicación orientada a la síntesis de la (+)-Roileanona, empleada como agente insecticida y desinfectante.⁶⁰ En esta aproximación, la etapa clave implica un proceso tandem Diels-Alder asimétrica/eliminación pirolítica del sulfóxido entre la sulfinil benzoquinona **CN** y el dieno **CÑ**. Además de ésta, los vinil sulfóxidos han resultado muy útiles en la construcción regio y estereoselectiva de nuevos heterociclos mediante otros procesos de cicloadición.⁶¹



Por otra parte, el tratamiento de los vinil sulfóxidos con bases fuertes como LDA genera especies α -metaladas que se adicionan a aldehídos con selectividades moderadas.⁶²

⁵⁸ (a) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4118-4131. (b) González-Temprano, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Synlett* **2002**, 593-597.

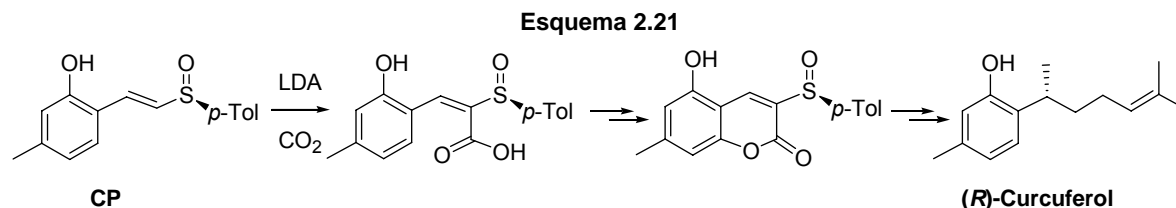
⁵⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136-5145.

⁶⁰ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Toledo, M. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 288-291.

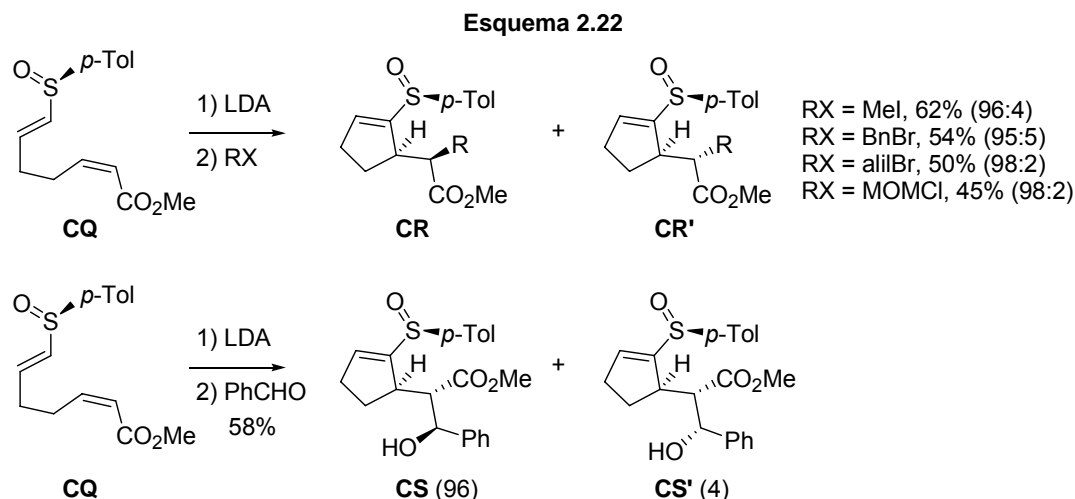
⁶¹ (a) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín, M. R.; González, G.; Fajardo, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8484-8490. (b) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013-10019. (c) García Ruano, J. L.; Gil, J. I. A.; Fraile, A.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4653-4656.

⁶² Este proceso se ha estudiado extensamente en nuestro grupo de investigación, según se tratará en el siguiente apartado. Otro ejemplo reciente de síntesis de hidroxi vinil sulfóxidos: Nakamura, S.; Kusuda, S.; Kawamura, K.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 640-647.

Recientemente, el grupo de Pan ha empleado la litiación del vinil sulfóxido **CP**, seguida de carboxilación para la síntesis de (*S*) y (*R*)-Curcuferol, moléculas con potente actividad antifúngica/antitumoral y antibacteriana, respectivamente (Esquema 2.21).⁶³



Mejores selectividades ha cosechado la adición 1,4 intramolecular de vinil sulfóxidos **CQ** litiados (Esquema 2.22) sobre ésteres α,β -insaturados para obtener ciclopentenos, donde la diastereoselectividad depende fuertemente de la geometría del enoato [(*Z*)-enoatos favorecen el exceso diastereomérico]. En el trabajo realizado por el grupo de Maezaki se observó que, en presencia de electrófilos como haluros de alquilo o benzaldehído, era posible obtener los aductos **CR** ó **CS** en un solo paso con excelente estereocontrol.⁶⁴



Otro proceso desarrollado con éxito es la adición conjugada de nucleófilos sobre vinil sulfóxidos para la formación estereocontrolada de enlaces carbono-carbono⁶⁵ y carbono-nitrógeno.⁶⁶ En este contexto destacan las investigaciones del grupo de Fensterbank y Malacria

⁶³ Lu, J.; Xie, X.; Chen, B.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1435-1438.

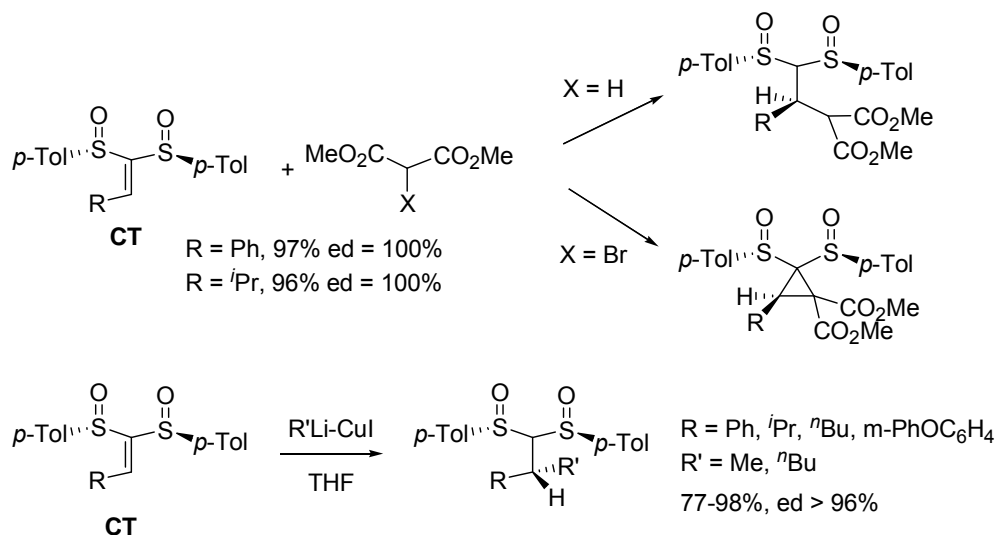
⁶⁴ (a) Maezaki, N.; Yuyama, S.; Sawamoto, H.; Suzuki, T.; Izumi, M.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 29-31. (b) Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Yuyama, S.; Yoshigami, R.; Suzuki, T.; Izumi, M.; Ohishi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6335-6340.

⁶⁵ (a) Alfaro, R.; Yuste, F.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2009**, 65, 357-363. (b) Satoh, T.; Kawashima, T.; Takahashi, S.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9599-9607. (c) Sugiyama, S.; Kido, M.; Satoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6771-6775.

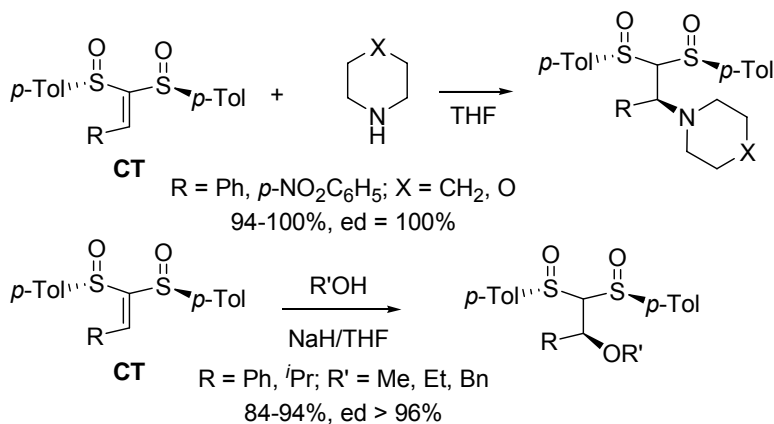
⁶⁶ Montoro, R.; Márquez, F.; Llebaria, A.; Delgado, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 217-223.

referentes a la adición tipo Michael de distintivos nucleófilos carbonados (Esquema 2.23) y no carbonados (Esquema 2.24) sobre alquiliden bis-sulfóxidos **CT**, donde la diastereoselectividad es total independientemente de la naturaleza del nucleófilo.⁶⁷

Esquema 2.23



Esquema 2.24



Recientemente, el espectro de aplicabilidad de esqueletos con funcionalidad vinil sulfóxido ha crecido exponencialmente, extendiéndose a procesos radicalarios para la síntesis de tetrahidrofuranos⁶⁸ y a diferentes procesos catalizados por metales de transición.⁶⁹ Entre estos últimos, merecen mención los resultados alcanzados por los grupos de Carretero en reacciones

⁶⁷ Brebion, F.; Delouvrié, B.; Nájera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5342-5345.

⁶⁸ Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1895-1897.

⁶⁹ (a) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1089-1094. (b) Hiroi, K.; Yamada, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1835-1841. (c) Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Ishihara, H.; Tanaka, T. *Chem. Commun.* **2005**, 3992-3994.

tipo Heck⁷⁰ y Pauson-Khand^{2t,71} o los del grupo de Delgado concernientes a la reacción tipo Barbier entre cloro vinil sulfóxidos y diferentes aldehídos⁷² y aminoaldehídos⁷³ para generar alcoholes homoalílicos funcionalizados con buenas diastereoselectividades.

2.2.5. Antecedentes del grupo de investigación.

En lo relativo a la adición nucleófila estereocontrolada sobre *N*-sulfinil iminas, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado extensamente la reacción de cicloadición [3+2] entre sulfiniminas **1** y enolatos de iminoésteres **2** para obtener *N*-sulfinil imidazolidinas **3**.^{16,74} En presencia de ácidos de Lewis, el análisis de la estereoquímica de los productos de reacción, así como de los intermedios observados, permitió concluir que el proceso transcurre a través de una cicloadición formal [3+2] en dos etapas: adición más ciclación (Esquema 2.26).

En los primeros pasos de esta investigación se evaluó el proceso en ausencia de aditivos y, pudo comprobarse que no era posible sintetizar los cicloaductos bajo condiciones básicas habituales (LiBr/Et₃N/CH₃CN, AgOAc/DBU/tolueno, NaHMDS/THF), sin embargo mediante tratamiento del aminoéster **2** con LDA a -78 °C y posterior adición de la sulfinimina **1** se producía lentamente (20 h) la formación de las correspondientes imidazolidinas con gran estereocontrol, detectándose únicamente dos de los ocho posibles isómeros **3''** y **3'''** en relación 95:5-99:1 (Esquema 2.25). En ausencia de ácidos de Lewis no se aislaron intermedios abiertos y el curso estereoquímico se justificó en base al estado de transición concertado mostrado en el Esquema 2.25, donde la aproximación del iluro ocurre de forma *endo* y a través de la cara β menos impedida de la sulfinimina, dispuesta en *S-cis*. A pesar de los buenos resultados, dados los escasos precedentes de cicloadiciones asimétricas con iminas, el proceso no resultó aplicable a otras sulfiniminas aromáticas y alifáticas, por lo que se evaluó el empleo de ácidos de Lewis para promover la reacción en iminas menos reactivas. Entre los distintos ácidos de Lewis probados (Et₂AlCl, Ti(O^{*i*}Pr)₃Cl, SnCl₄), el BF₃·OEt₂ ofreció los mejores resultados de rendimiento (53-93%) y diastereoselectividad (76:24-98:2) para una amplia batería de sustratos. En este caso, el proceso sí resultó general para iminas aromáticas y alifáticas de diferente naturaleza (Esquema 2.25), aunque no aplicable a *t*-butil sulfiniminas (^{*t*}BuSO), las cuales generan mezclas complejas bajo las condiciones de reacción.

⁷⁰ (a) Díaz Buezo, N.; García Mancheño, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1451-1454. (b) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3890-3900.

^{2t} Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889.

⁷¹ Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis* **2001**, 12, 1888-1896.

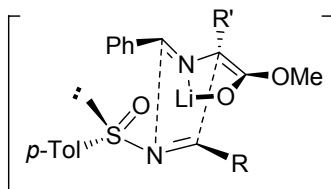
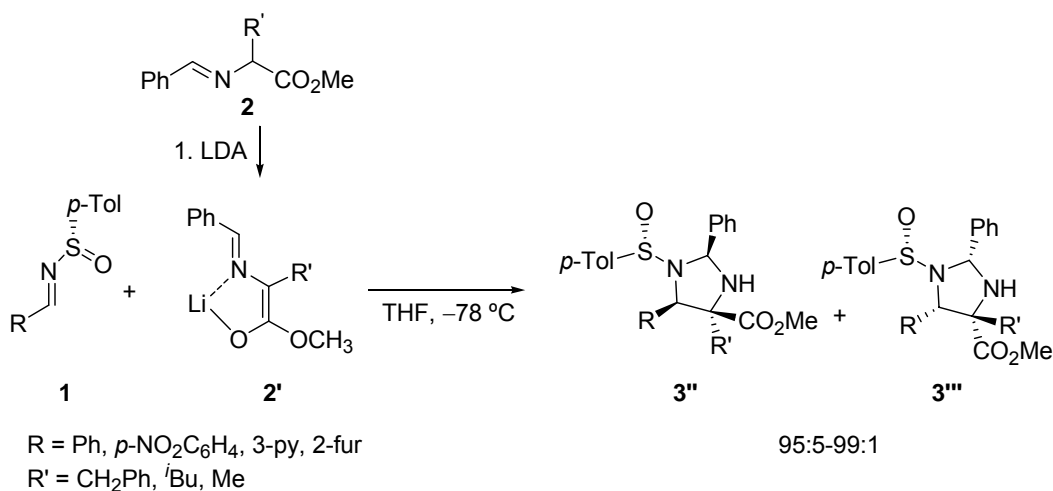
⁷² Márquez, F.; Llebaria, A.; Delgado, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 547-549.

⁷³ Márquez, F.; Montoro, R.; Llebaria, A.; Lago, E.; Molins, E.; Delgado, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 308-311.

¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2867-2876.

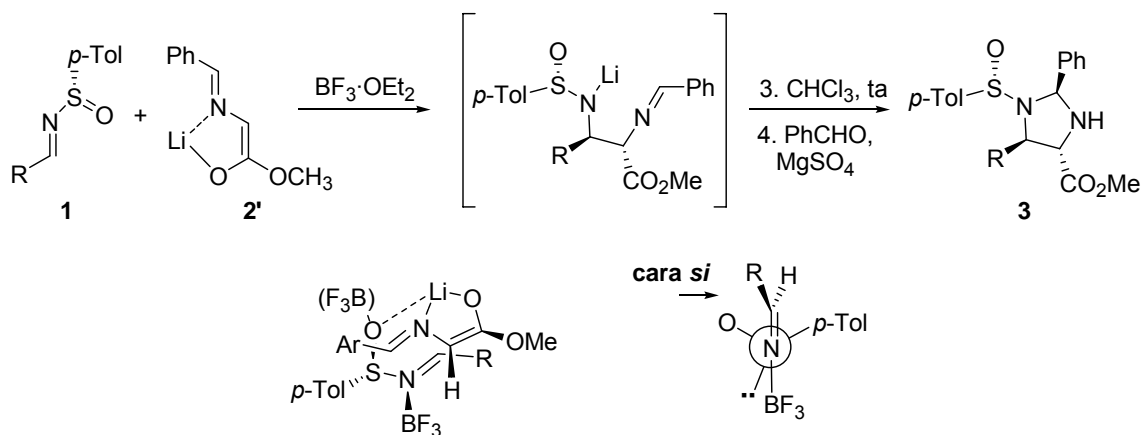
⁷⁴ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Martínez-Ripoll, M.; André, I. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2316-2317.

Esquema 2.25



Al llevar a cabo el proceso con ácidos de Lewis la reacción resultó mucho más rápida, desapareciendo la imina de partida prácticamente de forma instantánea a -78°C . Sin embargo, en el espectro de ^1H RMN del crudo no era posible detectar los correspondientes cicloaductos, en su lugar prevalecían intermediarios abiertos. La evolución de los mismos en disolución de CDCl_3 (2-4 días) condujo a las imidazolidinas **3** como isómeros mayoritarios. Posteriormente se ha comprobado que la ciclación se puede acelerar añadiendo benzaldehído y sulfato magnésico anhidro a la disolución de cloroformo.

Esquema 2.26



En esta segunda aproximación, la adición del enolato del iminoéster se produce igualmente por la cara *si* de la sulfinimina activada por BF₃, dispuesta en conformación *S-cis*, con el par de electrones del grupo sulfinilo eclipsado con el ácido de Lewis voluminoso.^{75,22} Sin embargo, en este caso la aproximación del éster transcurre de forma *exo* al grupo R, haciendo posible la coordinación del oxígeno sulfinílico con el litio del enolato o con otra molécula de BF₃. De esta manera, se genera un estado de transición que determina el curso estereoquímico del proceso, dando lugar a un producto con gran diastereoselectividad facial respecto al sulfinilo y muy alta estereoselectividad *cis/trans* en posiciones 4 y 5. La estereoquímica mayoritaria en el carbono 2 (aminal) parece estar gobernada por equilibración termodinámica a favor del producto 2,5-*cis*. La asignación estructural se llevó a cabo en los dos casos por métodos espectroscópicos y análisis de difracción de rayos X de alguno de los derivados.

Es destacable el hecho de que en ambos casos la selectividad facial es la contraria a la observada en la mayoría de las adiciones de enolatos a sulfiniminas.^{18,76}

Las *N*-sulfinil imidazolidinas **3** han servido de intermedios clave para la síntesis de nuevos esqueletos de diaminas vecinales **5-9**, aspecto que se tratará en mayor extensión en el cuarto capítulo de la memoria, y en la preparación diastereoselectiva de heterociclos nitrogenados como hidroximetil imidazolidinas **4**, piperazinonas **11-13** o piperidinas **10**.⁷⁷

⁷⁵ Dobrowolski, J. C.; Kawecki, R. *J. Mol. Struct.* **2005**, 734, 235-239.

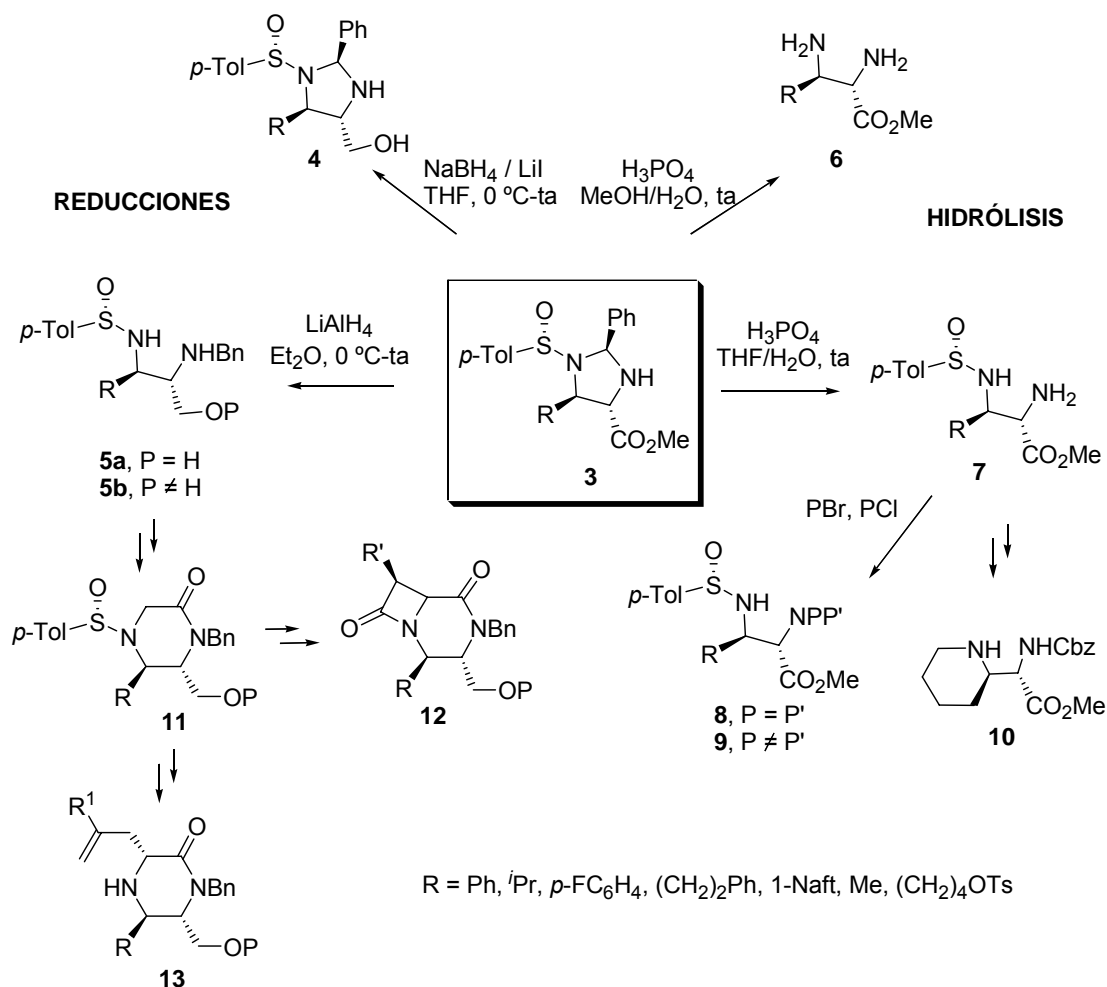
²² Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Kaur, D.; Kaur, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 43-50.

¹⁸ Davis, F. A.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, J. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1041-1043.

⁷⁶ (a) Davis, F. A.; Chao, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2623-2625. (b) García Ruano, J. L.; Fernández, I.; del Prado Catalina, M.; Hermoso, J. A.; Sanz-Aparicio, J.; Martínez-Ripoll, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7157-7161. (c) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12-13. (d) Davis, F. A.; Liu, H.; Zhou, P.; Fang, T.; Reddy, G. V.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7559-7567.

⁷⁷ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542-1547. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A.; Tortosa, M.; López-Rodríguez, M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1442-1448. (c) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8911-8915. (d) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; García, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8017-8026. (e) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; del Águila, M. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11580-11588.

Esquema 2.27



Por otra parte, la generación de litio vinil sulfóxidos por tratamiento con bases fuertes como LDA se ha venido utilizando en nuestro grupo en los últimos años para la preparación de alcoholes alílicos enantiopuros, sobre los que se han llevado a cabo transformaciones asimétricas interesantes como transposiciones de Claisen,⁷⁸ Diels-Alder,^{59,59} epoxidación nucleófila⁷⁹ y electrófila⁸⁰ o reacciones S_N2' con cupratos,⁸¹ entre otras. Además, la adición Michael de alcóxidos

⁷⁸ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697-709. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373-2376.

⁵⁹ Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145.

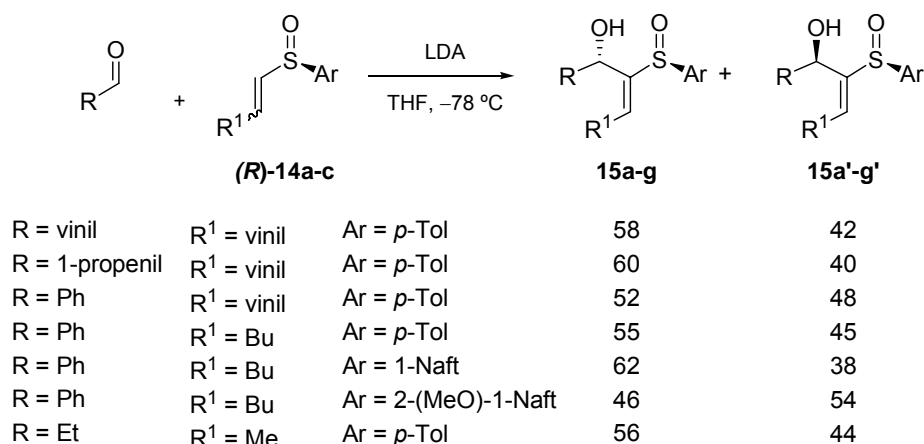
⁷⁹ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6793-6796. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797-4805. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2684-2692.

⁸⁰ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1569-1575.

sobre vinil sulfóxidos se ha aplicado con éxito a la síntesis diastereoselectiva de tetrahidropiranos funcionalizados.⁸²

En general, las diastereoselectividades observadas en procesos de adición de litio vinil sulfóxidos sobre aldehídos aquirales son pobres; se muestran algunos ejemplos en el Esquema 2.28. Aunque el rendimiento global es alto, prácticamente en ningún caso ha sido posible ejercer diastereocontrol en el proceso y se ha observado que la naturaleza del aldehído o los sustituyentes sobre el vinil sulfóxido y en el azufre no influyen de forma apreciable.

Esquema 2.28



Adicionalmente, se ha explorado la adición nucleófila de vinil sulfóxidos α -metalados sobre aldehídos quirales como el que se muestra en el Esquema 2.29, en la síntesis formal de la hormona vegetal Brassinolida.^{81d} En estos experimentos se pone de manifiesto un proceso de doble diastereoselección por parte de los sustratos de partida quirales, detectándose un par cooperante y un par no cooperante al invertir la configuración en el azufre del vinil sulfóxido. Se propuso un estado de transición quelado tipo Cram, donde el aldehído adopta una conformación tipo Felkin-Anh, aproximándose el nucleófilo por la cara menos impedida en ambos casos. La aproximación menos favorable para la configuración *R* en el azufre se debe a la disposición relativa del grupo *i*-propilo del vinil sulfóxido, que provoca interacciones estéricas con el grupo metilo en α al carbonilo. En este mismo estudio se examinó el sulfuro vinílico análogo a **14d**, aislándose los

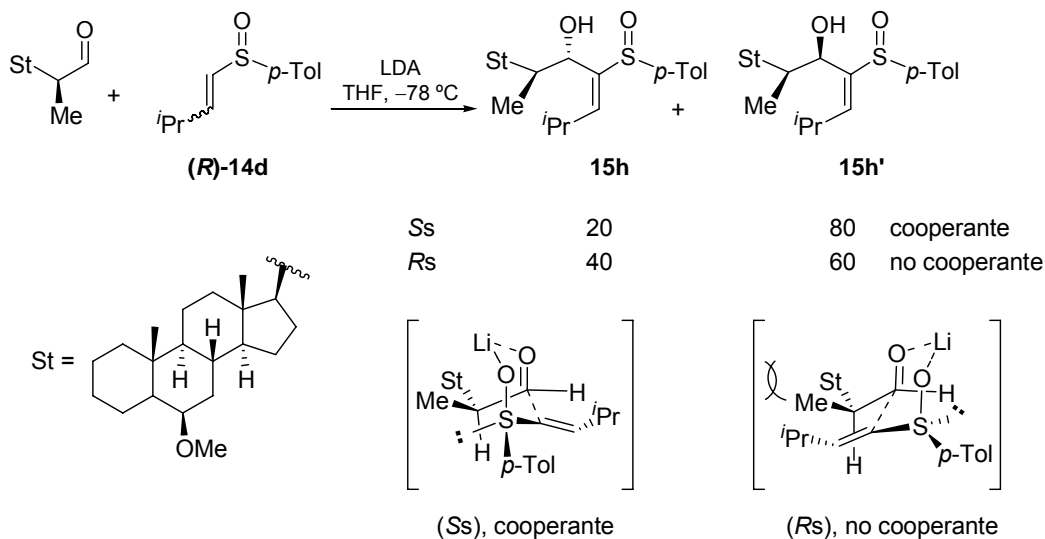
⁸¹ (a) Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6462-6473. (b) Marino, J. P.; Viso, A.; Lee, J.-D.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P.; Rubio, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 645-653. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A.; Castro, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Tortosa, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8171-8180. (d) Marino, J. P.; de Dios, A.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 109-117. (e) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Miura, K.; Hulce, M. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2307-2314.

⁸² Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

^{81d} Marino, J. P.; de Dios, A.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 109-117.

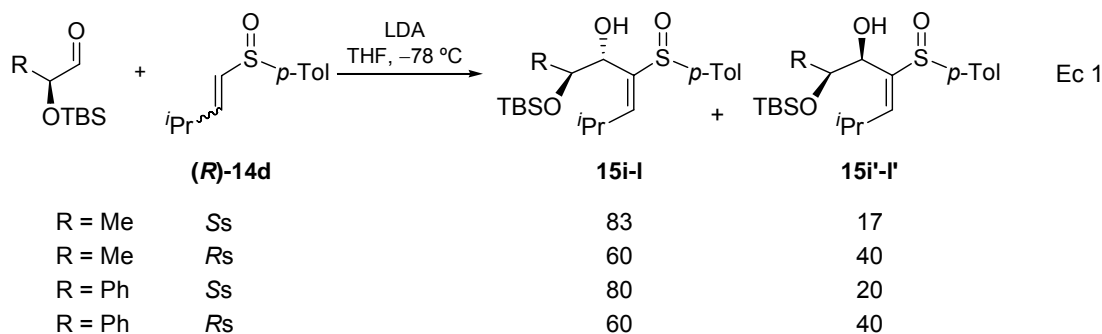
correspondientes productos tipo Cram/*anti*-Cram en relación 92:8, por lo que se estableció que estados de transición no quelados favorecerían la diastereoselección del proceso.

Esquema 2.29



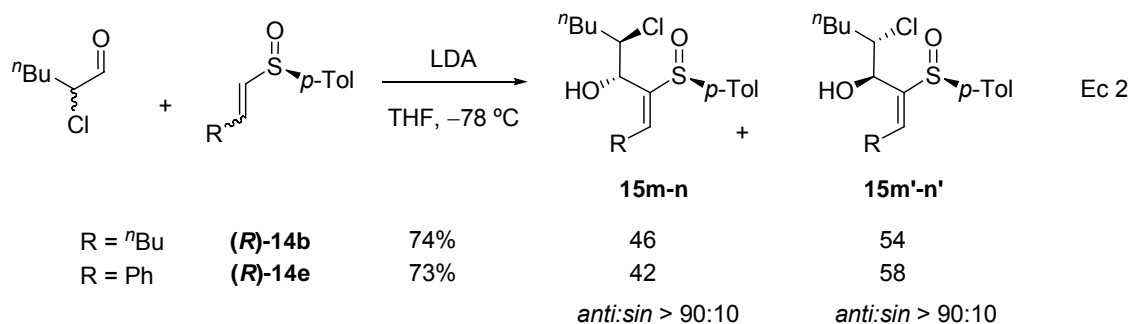
Igualmente, la reacción entre el vinil sulfóxido **(R)-14d** y α -hidroxialdehídos (Esquema 2.30, ec 1) produjo los alcoholes alílicos **15i-l** con selectividades moderadas en el par no cooperante (60:40) y buenas en el cooperante (80:20-83:17). La inversión de la selectividad podría justificarse de forma análoga, donde el mayor volumen estérico del silil éter determina el plano de aproximación del aldehído.^{81a} En este mismo estudio se exploró la adición de **(R)-14b** y **(R)-14e** sobre α -cloro aldehídos racémicos (Esquema 2.30, ec 2) para obtener, de forma mayoritaria, dos de las correspondientes clorhidrinas diastereoméricas en alta relación *anti:sin* ($> 90:10$), mostrando cada uno de los enantiómeros una excelente selectividad por separado.

Esquema 2.30



^{81a} Marino, J. P.; Anna, L. J.; Fernández de la Pradilla, R.; Martínez, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6462-6473.

Esquema 2.30 (Continuación)

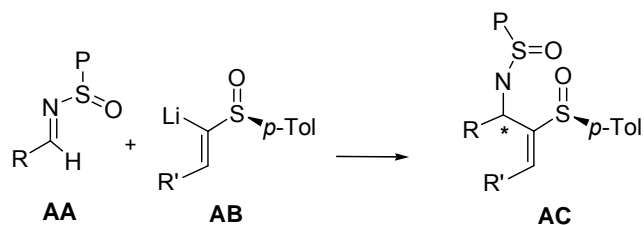


En este punto, dada nuestra experiencia, se planteó la adición de este tipo de especies nucleófilas a *N*-sulfiniminas, electrófilos con un centro asimétrico directamente unido al heteroátomo, que podría contribuir a una mayor discriminación entre ambas caras del sustrato, para generar las correspondientes aminas alílicas con buenas diastereoselectividades.

2.3. OBJETIVOS.

Con objeto de profundizar en el estudio de la reactividad de *N*-sulfiniminas y vinil sulfóxidos enantiopuros se planteó lo siguiente:

1. Examinar las posibilidades del proceso de adición de litio vinil sulfóxidos **AB** a *N*-sulfiniminas **AA**, y ampliar el estudio a la síntesis de alil sulfinamidas enantiopuras **AC** con diversidad estructural (variación en R, R' y P)



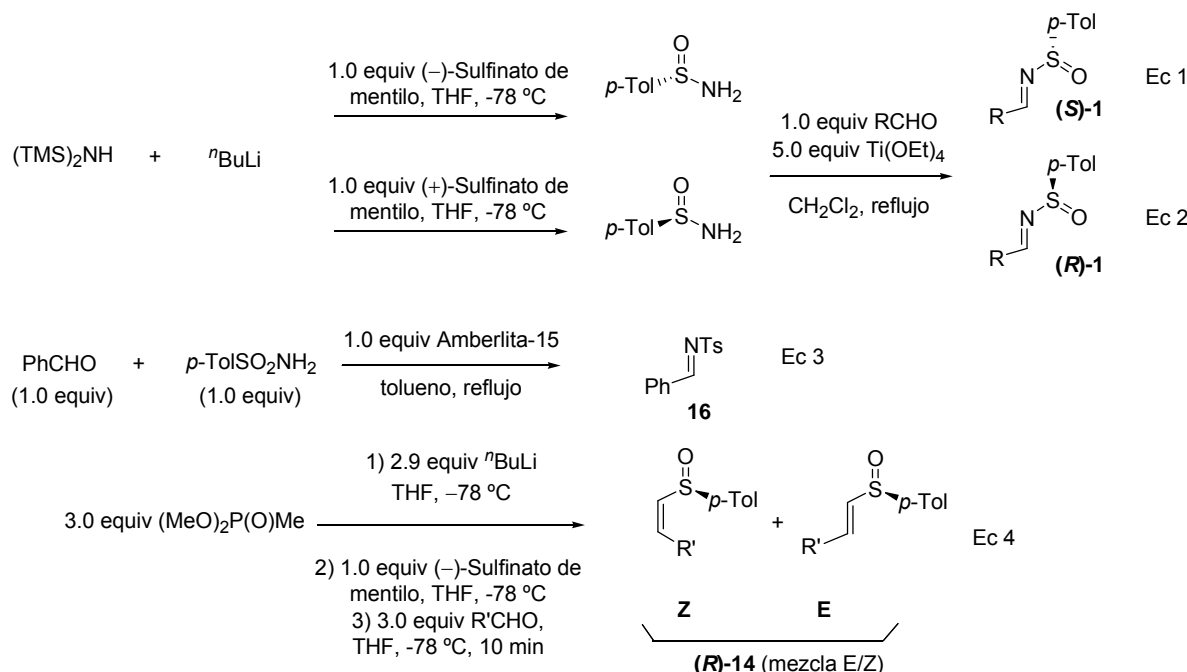
2. Analizar la repercusión de la configuración de los productos de partida empleados en la estereoquímica de los productos finales: evaluación de posibles efectos cooperante y no cooperante por parte de ambos grupos sulfinilo quirales.
3. Explorar la reactividad de las *N*-sulfinamidas alílicas **AC** y evaluar la síntesis de derivados mediante procesos de desulfinilación, protección u oxidación.

2.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

2.4.1. Adición de litio vinil sulfóxidos a *N*-sulfiniminas.

La síntesis de los productos de partida se llevó a cabo según se muestra en Esquema 2.31. Las *N*-sulfiniminas **(S)-1** y **(R)-1** se obtuvieron a través de la metodología de Davis,⁸ en dos pasos desde el (–) y (+)-*p*-toluensulfonato de mentilo, aislando las correspondientes *p*-tolil sulfinamidas y condensándolas con diferentes aldehídos en presencia de tetraetóxido de titanio (ec 1 y 2). Con intención de comparar la inducción asimétrica en ausencia de azufre quiral, también se sintetizó la benciliden tolil sulfonamida **16** a partir de *p*-tolil sulfonamida comercial, por condensación con benzaldehído (ec 3). Por otra parte, los vinil sulfóxidos **(R)-14**, mezclas E/Z de isómeros, se prepararon siguiendo la metodología de Craig⁸³ en un solo paso mediante reacción Horner-Wadsworth-Emmons (ec 4).

Esquema 2.31



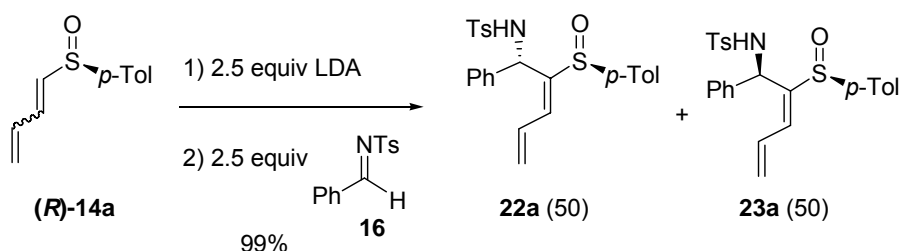
Los primeros estudios de reactividad de vinil sulfóxidos para obtener aductos tipo *aza*-Morita-Baylis-Hillman se llevaron a cabo entre el dienil sulfóxido **(R)-14a** y la sulfonimina **16** (Esquema 2.32) en condiciones similares a la adición de vinil sulfóxidos sobre aldehídos (2.5 equiv LDA, THF, -78°C). Aunque con rendimiento cuantitativo, desafortunadamente en este caso se

⁸ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403-1406.

⁸³ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11263-11304.

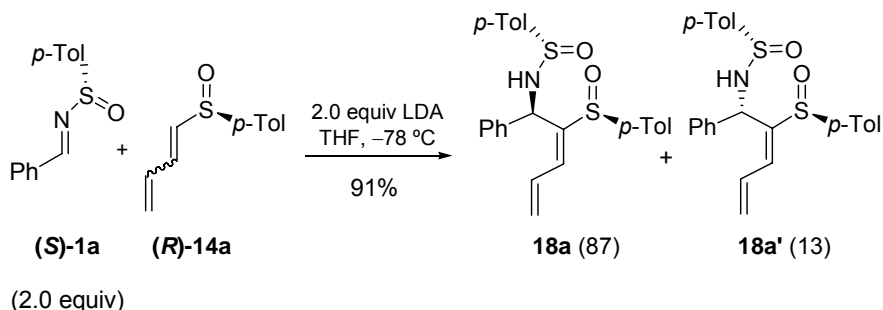
obtuvieron resultados de diastereocontrol similares a los cosechados en la síntesis de alcoholes alílicos, donde se obtenían los correspondientes aductos como mezclas equimoleculares. Además, en este caso, las alil sulfonamidas se aislaron impurificadas con cantidades apreciables de *p*-tolil sulfonamida generada por hidrólisis de la imina de partida en exceso en la purificación en gel de sílice.

Esquema 2.32



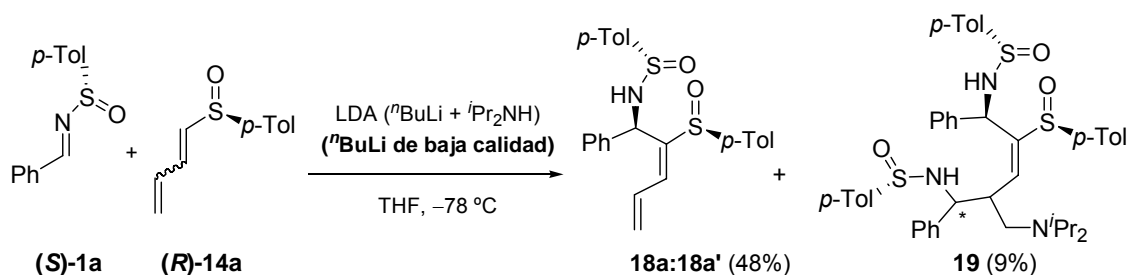
Se decidió por tanto evaluar la reacción entre vinil sulfóxidos **(R)-14** y *N*-sulfinil iminas enantiopuras **1**. En primer lugar, se examinó la reacción entre la benciliden *p*-tolil (*S_s*)-sulfinamida **(S)-1a** y la mezcla *E/Z* de (*R_s*)-dienil sulfóxidos **(R)-14a**, según se muestra en el Esquema 2.33, para obtener los correspondientes aductos **18a:18a'** en relación 87:13 y en excelente rendimiento.

Esquema 2.33



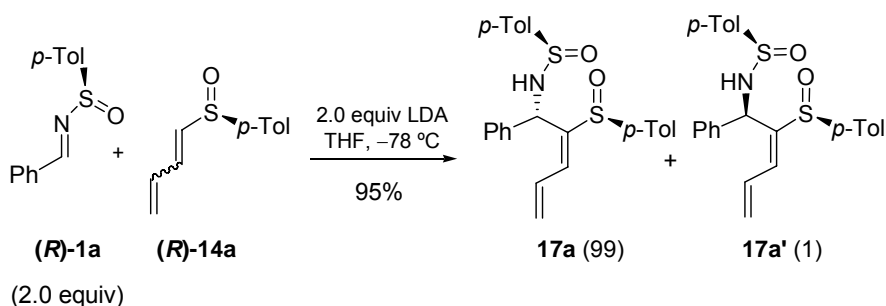
El proceso transcurre sin necesidad de emplear ácidos de Lewis para activar la sulfinimina y sin detectarse subproductos no deseados de adición del vinil sulfóxido sobre sí mismo. De forma aislada, se ha comprobado que al efectuar el proceso con $n\text{BuLi}$ de baja calidad, de menor concentración a la establecida, el crudo de reacción se complica, obteniéndose los productos **18a:18a'** junto a otros isómeros minoritarios, entre los que prevalece el producto **19**, obtenido por adición Michael de la $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ sobre **18a** y nueva adición del carbanión generado *in situ* sobre una segunda molécula de sulfinimina (en exceso).

Esquema 2.34

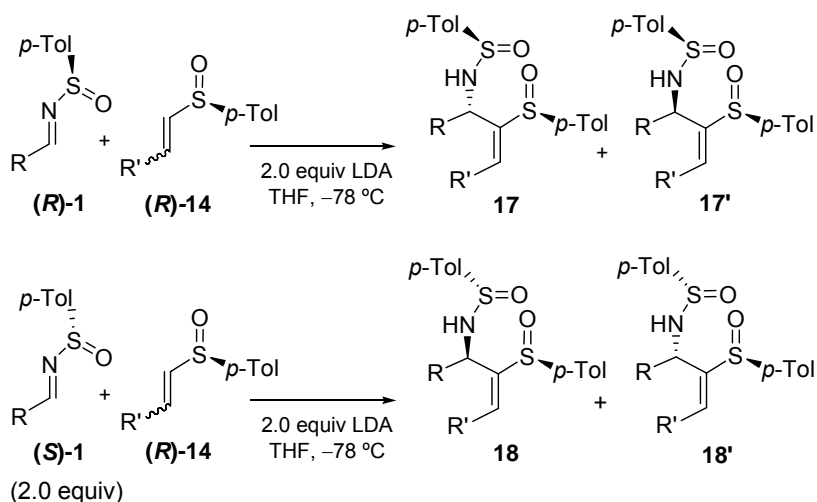


Este resultado preliminar indujo a profundizar en la influencia del nuevo sulfínico quiral en el proceso y a valorar la generalidad de la reacción mediante el empleo de nuevas sulfiniminas **1** y vinil sulfóxidos **(R)-14a**. Así, al llevar a cabo la reacción con la sulfinimina de configuración opuesta en el azufre **(R)-1a** pudo apreciarse una clara mejora en el diastereocontrol, detectándose un único producto **17a** en el crudo de reacción (Esquema 2.35), de nuevo con buen rendimiento. En este punto la asignación de la estereoquímica de los diferentes productos era tentativa y la confirmación de la misma se realizó a través del análisis de difracción de rayos X de derivados ciclados, según se describe en el siguiente capítulo de la memoria.

Esquema 2.35



Para confirmar estos resultados preliminares, se sometieron las sulfiniminas **(S)-1** y **(R)-1** con distinta configuración en el azufre y distinta sustitución (R) al tratamiento con (R_s, E) -litio vinil sulfóxidos [obtenidos por tratamiento de *E/Z* **(R)-14** con LDA], obteniéndose las correspondientes sulfinamidas alílicas **17** y **18** con buenos rendimientos en la mayoría de los casos y selectividades de moderadas a excelentes (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Adición de litio vinil y dienil sulfóxidos (**R**)-**14** a *N*-sulfiniminas (**R**)-**1** y (**S**)-**1**.


Entrada	1 (R)	14 (R')	Producto (rto %) ^a	dr (17 : 17' ó 18 : 18') ^b
1	(R)- 1a (Ph)	(R)- 14a (CH=CH ₂)	17a (95)	99:1
2	(S)- 1a (Ph)	(R)- 14a (CH=CH ₂)	18a (91)	87:13
3	(R)- 1b (ⁱ Pr)	(R)- 14a (CH=CH ₂)	17b (93)	99:1
4	(S)- 1b (ⁱ Pr)	(R)- 14a (CH=CH ₂)	18b (69)	75:25
5	(R)- 1c (ⁿ Bu)	(R)- 14a (CH=CH ₂)	17c (98)	99:1
6	(R)- 1d (1-Naft)	(R)- 14a (CH=CH ₂)	17d (70)	99:1
7	(R)- 1a (Ph) ^c	(R)- 14b (ⁿ Bu)	17e (90)	91:9
8	(S)- 1a (Ph) ^c	(R)- 14b (ⁿ Bu)	18e (69)	82:18
9	(R)- 1a (Ph)	(R)- 14e (Ph)	17f (55)	99:1
10	(S)- 1e (ⁱ Pr) ^d	(R)- 14a (CH=CH ₂)	18g (72)	85:15

^a Rendimiento global para **17** y **18**.

^b Relación determinada por análisis del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

^c Se emplearon 3.0 equiv de LDA y 3.0 equiv de **1**.

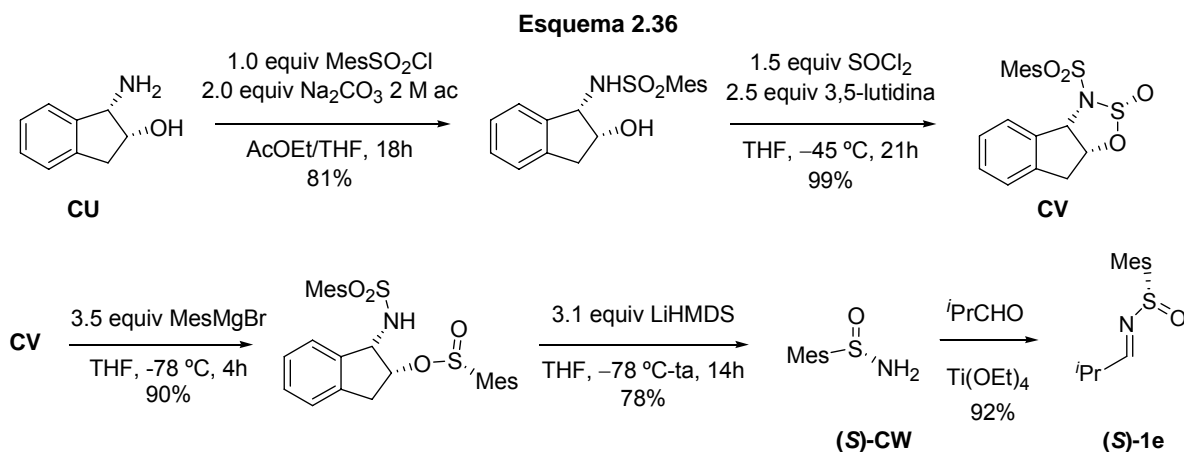
^d (**S**)-**1e** = (*S*)-*N*-[(1*E*)-2-metilpropiliden]mesitilsulfinamida.

Además de este primer caso (reflejado en la Tabla 2.1 en las entradas 1 y 2), se confirmó la tendencia con la reacción de las sulfiniminas (**R**)-**1b** y (**S**)-**1b** con sustituyentes alifáticos (entradas 3 y 4). Estos resultados destacan el papel crucial de la sulfinimina en el proceso reflejado en la mejora sustancial en rendimiento (de 69 a 93%) y selectividad (de 75:25 a 99:1) al emplear sulfiniminas con configuración absoluta *R* en el grupo sulfinilo. Esto evidencia el carácter

cooperante de **(R)**-1 al utilizar el vinil sulfóxido de configuración *R* en el azufre [**(R)**-14] (par cooperante)] frente a **(S)**-1 (par no cooperante). También se obtuvo un resultado similar por tratamiento de las sulfiniminas **(R)**-1a y **(S)**-1a con vinil sulfóxidos con sustituyentes alifáticos **(R)**-14b (comparar entradas 7 y 8). No obstante, con sustituyentes alifáticos no ramificados ($R' = {}^n\text{Bu}$) en el vinil sulfóxido no fue posible alcanzar un diastereocontrol total, obteniéndose los correspondientes aductos **17e** y **17e'** en relación 91:9 para el par cooperante.

La generalidad del proceso se evaluó al inspeccionar la reacción de nuevas sulfiniminas de diferente naturaleza **(R)**-1a,c,d con vinil sulfóxidos con sustituyentes aromáticos **(R)**-14e y dienil sulfóxidos **(R)**-14a, lográndose diastereoselectividad total en todos los casos (entradas 5, 6 y 9). De esta manera, se demostró que es posible acceder de forma sencilla a sulfinamidas α -aril y alquil (ramificadas y no ramificadas) sustituidas.

Con el objetivo de mejorar la selectividad alcanzada en el par no cooperante se ensayó en la adición la mesitil sulfinimina **(S)**-1e, obtenida de forma análoga por condensación de la (*S*)-mesitil sulfinamida con isobutiraldehído. A través del método desarrollado por Davis,⁸⁴ en tan sólo cuatro etapas de síntesis desde el aminoindanol comercial **CU**, se obtuvo la (*S*)-mesitil sulfinamida **(S)**-CW con buen rendimiento.



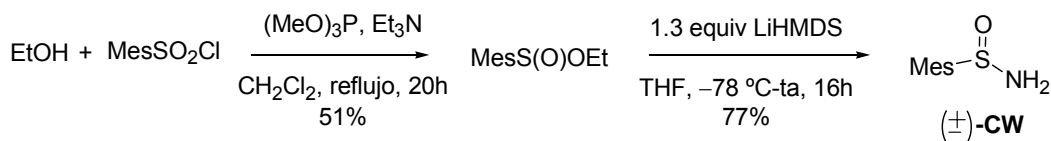
Sin embargo, en nuestras manos, la rotación óptica del producto puro **(S)**-CW, obtenido por tratamiento con LiHMDS, no alcanzó los valores descritos $\{[\alpha]_D^{20} +158.6 (c = 0.60, \text{CHCl}_3)\}$; descrito $[\alpha]_D^{20} +303 (c = 1.10, \text{CHCl}_3)$.⁸⁴ Por este motivo, se preparó el producto racémico **(±)**-CW a partir del cloruro de sulfonilo, por tratamiento con fosfito de trimetilo y posterior reacción del sulfonato con LiHMDS (Esquema 2.37),⁸⁵ con objeto de identificar ambos enantiómeros por HPLC y medir el exceso enantiomérico de la muestra, que finalmente resultó ser del 96% (*S*).⁸⁶

⁸⁴ Ramachandar, T.; Wu, Y.; Zhang, J.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **2006**, 83, 131-140.

⁸⁵ Savile, C. K.; Magloire, V. P.; Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2104-2113.

⁸⁶ Condiciones de HPLC: columna Daicel Chiracel OD-H, 85:15 Hex:ⁱPrOH, 0.75 mL/min, $\lambda = 254 \text{ nm}$. t_R (*R*): 19.56 min; t_R (*S*): 21.38 min.

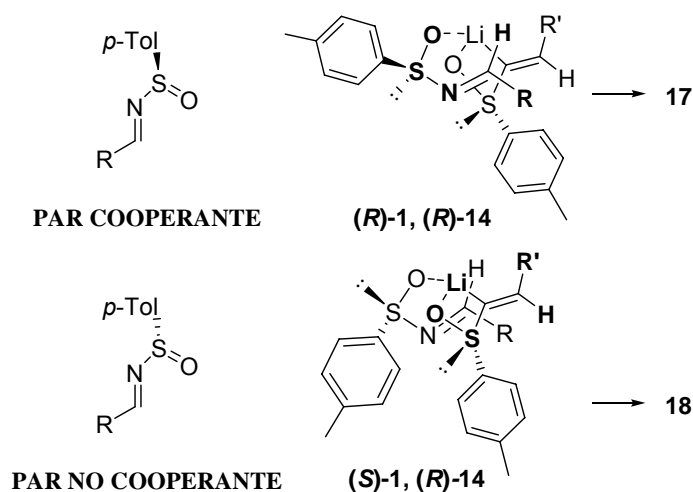
Esquema 2.37



Una vez confirmada la pureza óptica, se sometió la sulfinimina **(S)-1e** a las mismas condiciones de reacción con **(R)-14a**, observándose un ligero incremento en la relación diastereomérica de las sulfinamidas **18g:18g'** a 85:15 respecto a la *p*-tolil sulfinimina **(S)-1b** (comparar entradas 4 y 10).

Es destacable la generalidad de este proceso que se puede aplicar a sulfiniminas y vinil sulfóxidos de distinta naturaleza sin variar las condiciones generales establecidas. Adicionalmente, se ha escalado la síntesis de la sulfinamida **17a** para obtener de 3 g de producto, empleando para ello 3.5 g de *N*-sulfinimina **(R)-1a**, y recuperando el exceso de imina sin racemización tras purificación en columna del crudo de reacción.

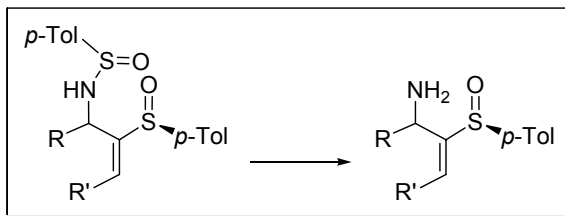
El curso estereoquímico de la reacción podría justificarse según la aproximación de reactivos que se muestra en la Figura 2.1, donde el litio se coordina a los dos átomos de oxígeno del sulfóxido **(R)-14** y de la sulfinimina **1**. Según esta aproximación, la adición nucleófila tendrá lugar mayoritariamente en *anti* al resto *p*-tolilo voluminoso de la sulfinimina, que adopta una disposición *S-cis*. Como puede extraerse de la Figura 2.1, en el caso del par cooperante la sulfinimina **(R)-1** se aproxima a través de la cara *re*, mientras que en la sulfinimina **(S)-1** (par no cooperante) la aproximación favorecida es a través de la cara *si*.

 Figura 2.1 Curso estereoquímico para la adición de vinil sulfóxidos **(R)-14** a sulfiniminas **(R)-1** y **(S)-1**


En este caso, la discriminación enantiofacial efectuada por las *N*-sulfiniminas **1** en su papel de electrófilos frente a los litio vinil sulfóxidos **14** es similar a la observada en las reacciones de adición de α -sulfinil carbaniones,^{43b} α -imino enolatos,¹⁶ y otras especies metaladas,^{25a,25c,87} pero diferente a la de procesos como Baylis-Hillman^{54,55} u otros enolatos.^{6a}

2.4.2. Estudios de reactividad sobre *N*-sulfinamidas alílicas:

2.4.3. Desprotección de *N*-sulfinamidas en medio ácido: síntesis de aminas alílicas.



El tratamiento de las sulfinamidas **17** y **18** en condiciones estándar en medio ácido fosfórico acuoso en presencia de un disolvente nucleófilo como metanol^{77a} condujo a la desulfinilación del nitrógeno para obtener las aminas **20** y **21** con buenos rendimientos (Tabla 2.2). La eliminación de uno de los centros asimétricos presentes la estructura, permitió identificar **20** y **21** como diastereoisómeros en el carbono alílico al realizar estos experimentos con mezclas de diastereoisómeros.

Como se observa en la Tabla 2.2, se trata de un proceso general, que transcurre con buen rendimiento para los diferentes sustratos y sin problemas de epimerización. En las entradas 4 y 7 se recogen un par de casos donde fue posible confirmar que el producto minoritario de la serie no cooperante (**20**) era idéntico al mayoritario de la cooperante.

^{43b} García Ruano, J. L.; Alcudia, A.; del Prado, M.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Fernández, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2856-2862.

¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2867-2876.

^{25a} Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603-606.

^{25c} Maji, M. S.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1847-1850.

⁸⁷ Davis, F. A.; Melamed, J. Y.; Sharik, S. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8761-8766.

⁵⁴ Aggarwal, V. K.; Martín Castro, A. M.; Mereu, A.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1577-1581.

⁵⁵ Shi, M.; Xu, Y.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1195-1200.

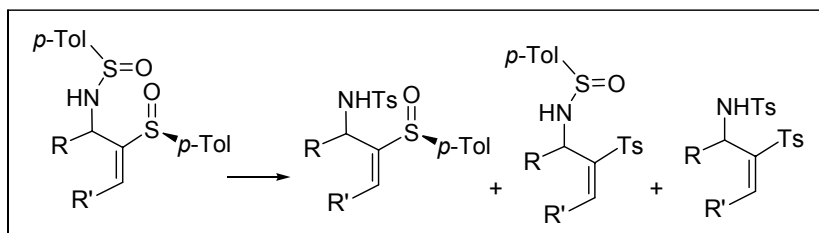
^{6a} Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993-9003.

^{77a} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1542-1547.

Tabla 2.2. Desprotección selectiva del grupo sulfinamida con H₃PO₄ en MeOH.

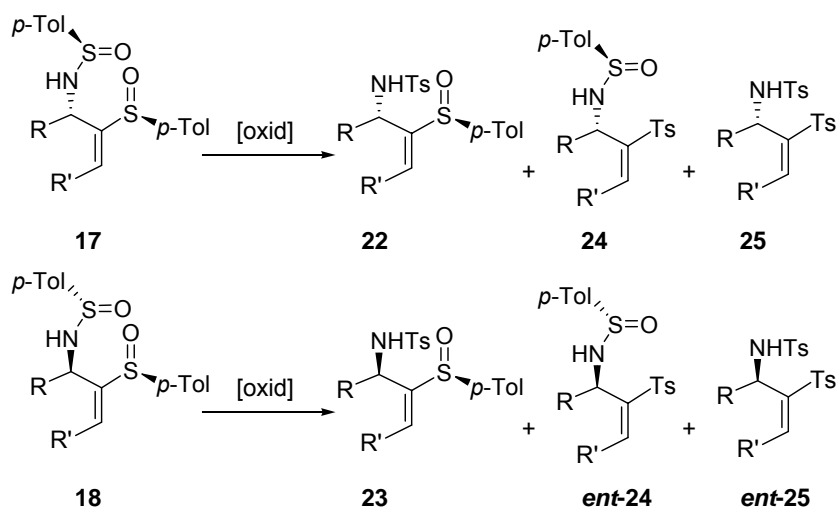
entrada	R	R'	17:17' ó 18:18'	20:21 (dr)	20 (rto %)	21 (rto %)
1	Ph	CH=CH ₂	17a	100:0	20a (99)	-
2	Ph	CH=CH ₂	18a	0:100	-	21a (98)
3	<i>i</i> Pr	CH=CH ₂	17b	100:0	20b (98)	-
4	<i>i</i> Pr	CH=CH ₂	18b:18b' (75:25)	25:75	20b (14)	21b (46)
5	ⁿ Bu	CH=CH ₂	17c	100:0	20c (99)	-
6	Ph	ⁿ Bu	17e	100:0	20e (99)	-
7	Ph	ⁿ Bu	18e:18e' (98:2)	2:98	20e (trazas)	21e (84)
8	Ph	Ph	17f	100:0	20f (87)	-

2.4.4. Intentos de oxidación selectiva de *N*-sulfinamidas.



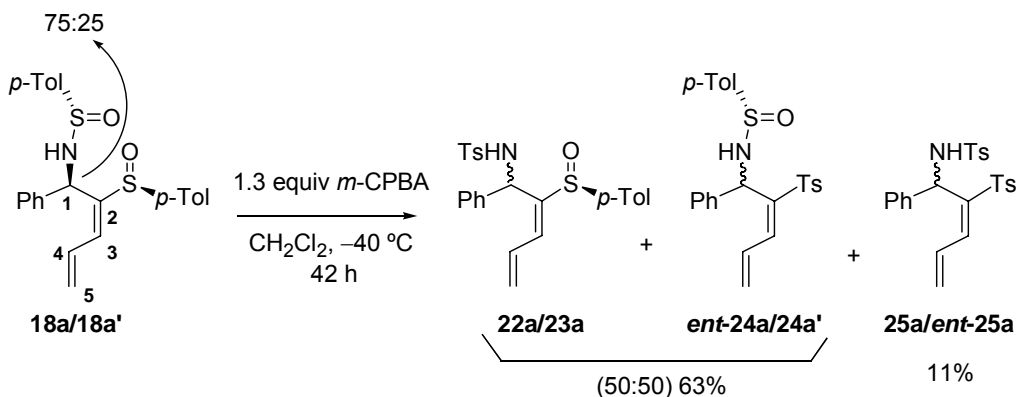
Con el objetivo de acceder selectivamente a derivados parcialmente oxidados **22-24** que pudieran conservar alguno de los grupos sulfinilo quirales, útiles en nuevas transformaciones, se llevaron a cabo algunos estudios de oxidación sobre las alil sulfinamidas **17** y **18** (Esquema 2.38).

Esquema 2.38



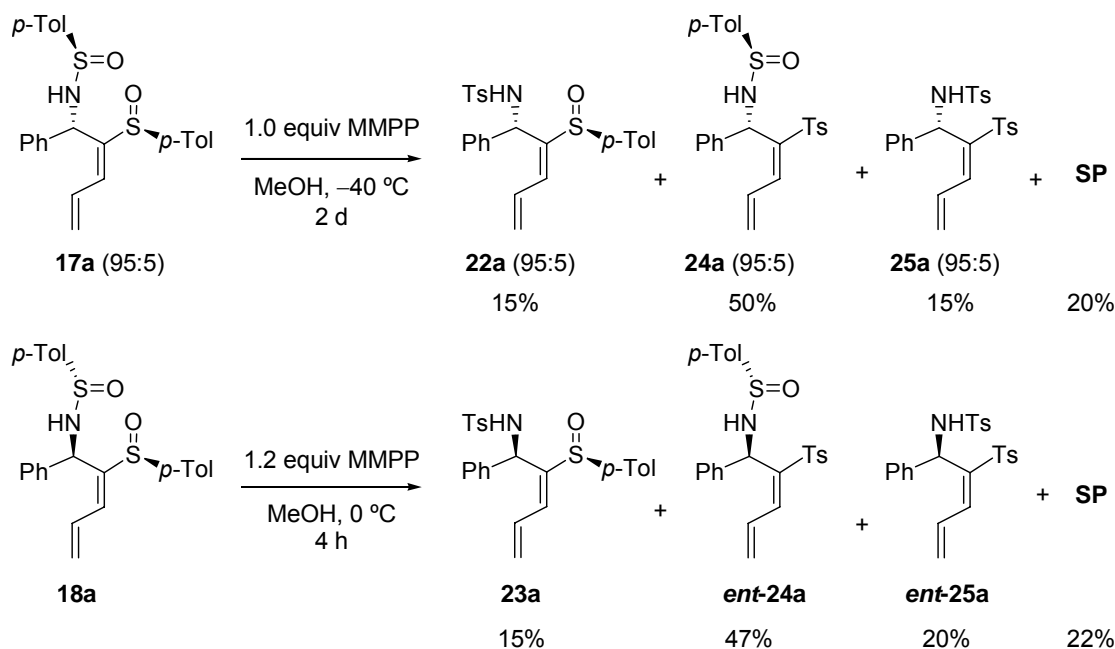
Los primeros intentos de oxidación selectiva se realizaron sobre una mezcla (75:25) de diastereoisómeros **18a:18a'** empleando *m*-CPBA a baja temperatura (Esquema 2.39). La purificación cromatográfica del crudo, donde se detectó una mezcla compleja de productos, condujo a una fracción mayoritaria correspondiente a los diastereoisómeros parcialmente oxidados en la sulfonamida (**22a/23a**) y en el sulfóxido (**ent-24a/24a'**) en relación aproximada 1:1, junto con una pequeña cantidad de productos sobreoxidados **25a/ent-25a**. **22a** y **23a** ya habían sido obtenidos por la adición del dienil sulfóxido (**R**)-**14a** sobre la sulfonimina **16** (Esquema 2.32) y los productos oxidados en el sulfóxido **24** y **25** se asignaron fácilmente ya que presentaban señales de ^1H RMN de los protones del dieno a campo más bajo [ej. H-3 (**22a**) = 6.35 ppm, H-3 (**23a**) = 6.46 ppm, H-3 (**24**) = 7.43 ppm, H-3 (**25**) = 7.16 ppm] y sus espectros de masas se corresponden con la estructura asignada.

Esquema 2.39



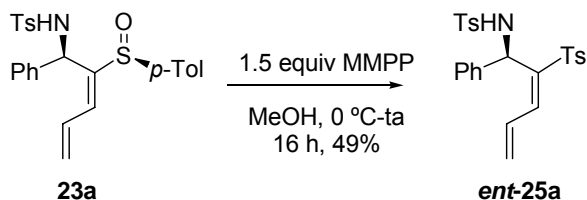
Por otra parte, el tratamiento de **17a** y **18a** con MMPP a diferentes temperaturas permitió alcanzar cierta regioselectividad a favor de las dienil sulfonas **24a** y **ent-24a**, aunque también se aislaban cantidades significativas de los dienil sulfóxidos **22a** y **23a** y productos sobreoxidados **25a** y **ent-25a**, junto con sustrato de partida sin reaccionar.

Esquema 2.40



A pesar de los resultados, el tratamiento de los diferentes intermedios con MMPP a tiempos largos, conduce de forma limpia a las sulfonil sulfonamidas **25** y **ent-25**. En el Esquema 2.41 se muestra como en 16 h de reacción es posible obtener **ent-25a** enantioméricamente puro de forma exclusiva, en rendimiento moderado, desde **23a**. Hasta el momento, la única aproximación descrita a estos compuestos se basa en una reacción Baylis-Hillman para obtener el producto racémico **25** como mezcla de isómeros *E/Z*.⁸⁸

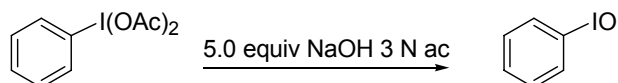
Esquema 2.41



⁸⁸ (a) Back, T. G.; Rankic, D. A.; Sorbetti, J. M.; Wulff, J. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2377-2379. (b) Sorbetti, J. M.; Clary, K. N.; Rankic, D. A.; Wulff, J. E.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3326-3331.

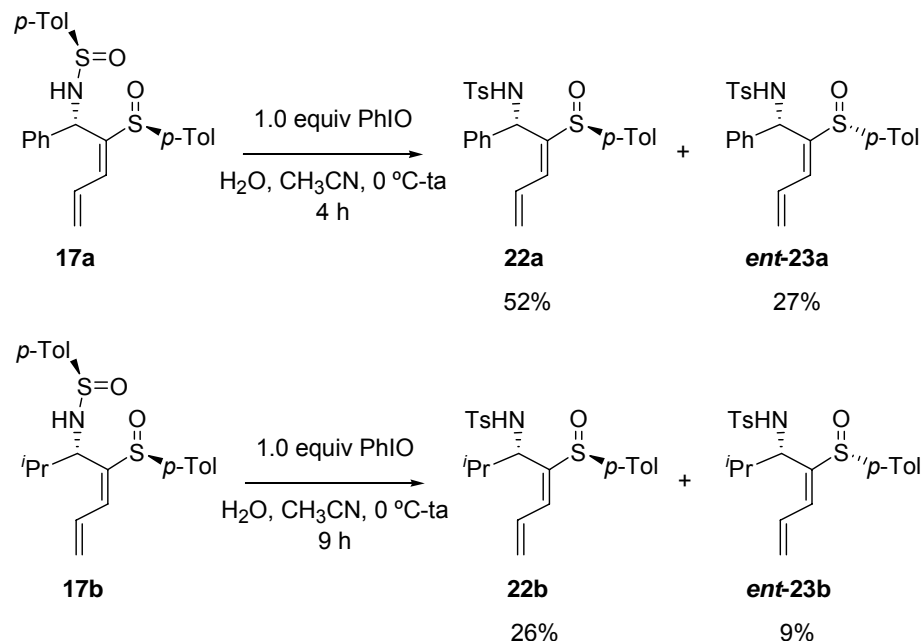
Por último, se evaluó como oxidante el yodosilbenceno (PhIO), sintetizado a partir del diacetoxi yodobenceno (comercial), por tratamiento en medio básico, siguiendo un procedimiento ya descrito.⁸⁹

Esquema 2.42



En este caso fue posible aislar de forma mayoritaria los dienil sulfóxidos **22a** y **22b** partiendo de las sulfinamidas **17a** y **17b** (Esquema 2.43), sin embargo el proceso transcurría con epimerización en el azufre, aislándose cantidades significativas de los diastereoisómeros **ent-23a** y **ent-23b**.

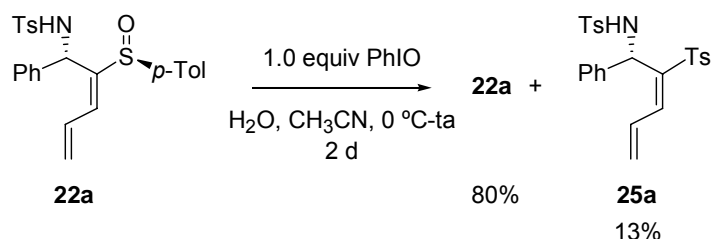
Esquema 2.43



Para estudiar la posible causa de la epimerización, se llevó a cabo el proceso sobre la sulfonamida **22a**, comprobando que, en ausencia de sulfinamida la epimerización no tiene lugar, recuperándose el producto de partida inalterado en un 80%, junto con una fracción minoritaria de producto sobreoxidado **25a** (Esquema 2.44).

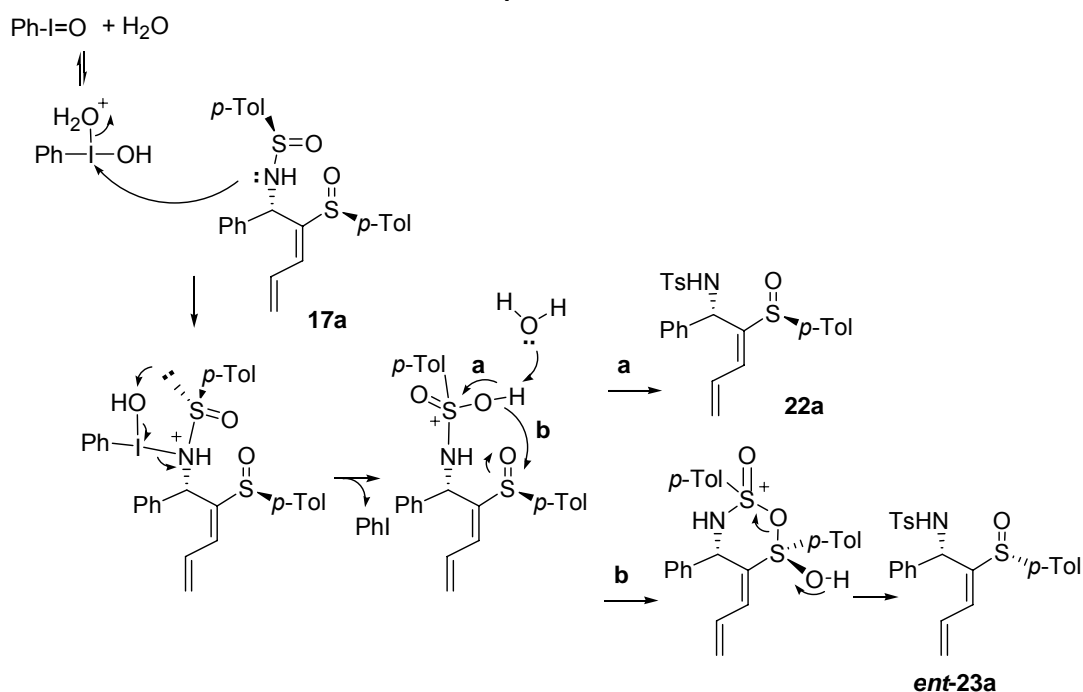
⁸⁹ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1973**, 5, 658-659.

Esquema 2.44



Estos resultados concuerdan con los escasos antecedentes bibliográficos acerca de la oxidación de sulfinamidas con reactivos de yodo hipervalente,⁹⁰ donde este tipo de sustratos han demostrado ser suficientemente nucleófilos como para sufrir la oxidación, a diferencia de los sulfóxidos.⁹¹ Tomando como base estos estudios, se propone la coexistencia de un proceso alternativo, que se recoge en el Esquema 2.45 como aproximación **b**, junto con el esperado (**a**). La posibilidad de formar un intermedio cíclico estable por ataque nucleófilo del oxígeno de la sulfonamida sobre el sulfóxido durante el proceso de oxidación, podría justificar la epimerización parcial del sulfóxido en las condiciones de reacción.

Esquema 2.45



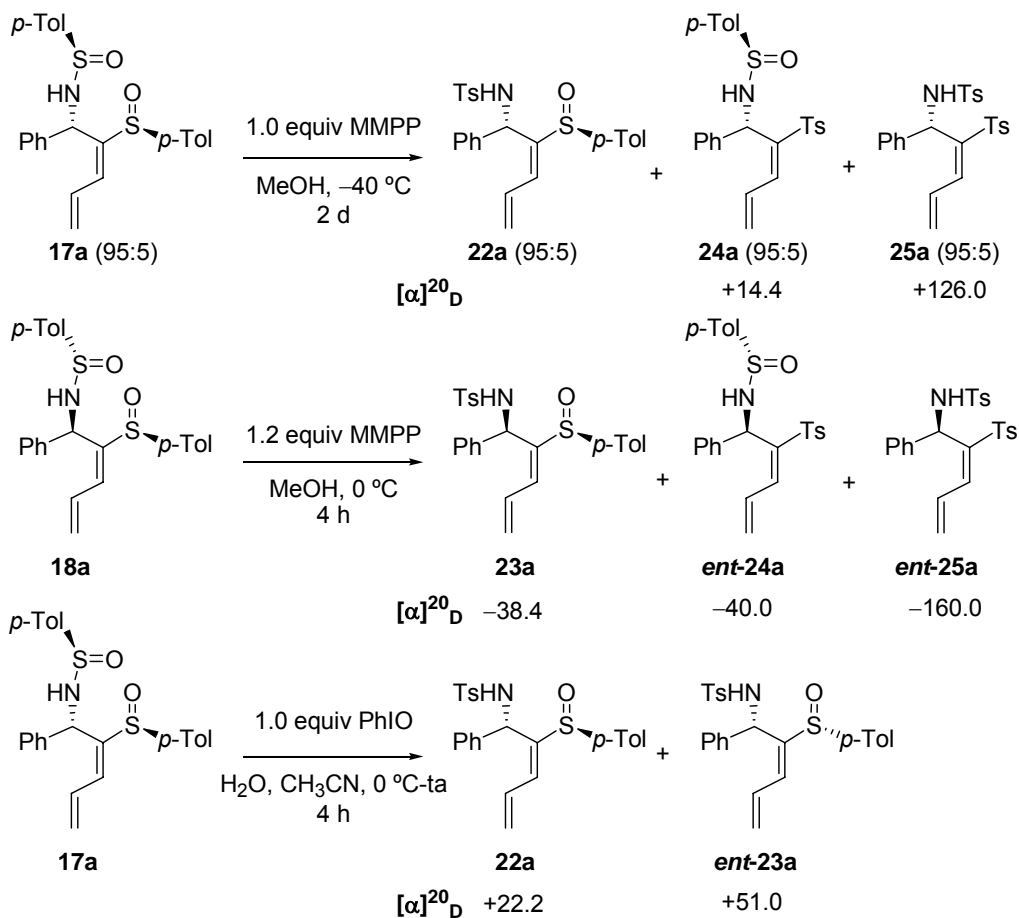
Aunque estos procesos no resultaron eficaces, condujeron a cantidades suficientes de diferentes productos mono y dioxidados con distintas configuraciones en el carbono alílico y en

⁹⁰ (a) Leca, D.; Song, K.; Amatore, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 906-916. (b) Roh, K. R.; Kim, K. S.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 793-796.

⁹¹ Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8994-8997.

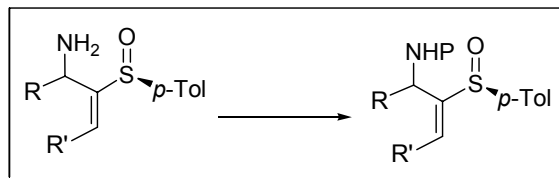
ambos grupos sulfínico, de manera que la caracterización completa de cada uno de ellos hizo posible confirmar la asignación de las diferentes configuraciones relativas.

Esquema 2.46



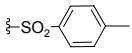
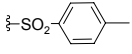
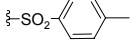
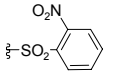
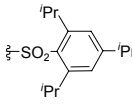
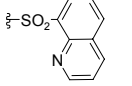
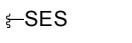
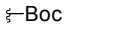
En el Esquema 2.46 se indica la medida de la rotación óptica de los diferentes productos **23a/ent-23a**, **24a/ent-24a** y **25a/ent-25a**, idénticos respectivamente por las demás técnicas (RMN, MS, IR), lo cual permitió comprobar que se trataba de pares de enantiómeros.

2.4.5. Síntesis de derivados *N*-protegidos.



A continuación, se decidió abordar la síntesis de una gran variedad de derivados *N*-protegidos **22-23**, **26-28** con el objetivo de examinar la influencia del grupo protector sobre el nitrógeno en nuevas transformaciones (Tablas 2.3 y 2.4). Por una parte, se prepararon los tosil derivados **22a-c** desde las aminas **20a-c** con diferentes sustituyentes: fenilo, *i*-propilo y *n*-butilo (Tabla 2.3, entradas 1-3). Además, se accedió a nuevas arilsulfonamidas **22d-f** desde **20a**, de nuevo en buen rendimiento (entradas 4-6), sin embargo la reacción con el cloruro de 2-trimetilsilil-etanosulfonilo, ventajoso en posibles procesos de desprotección,⁹² sólo produjo el derivado sulfonilado **22g** en un 23% (entrada 7). Por último, se llevó a cabo la protección de la amina **20a** con Boc₂O para obtener el carbamato **26a** en un 68% (entrada 8).

Tabla 2.3. Síntesis de derivados protegidos de las aminas alílicas **20** (1*S*, serie cooperante).

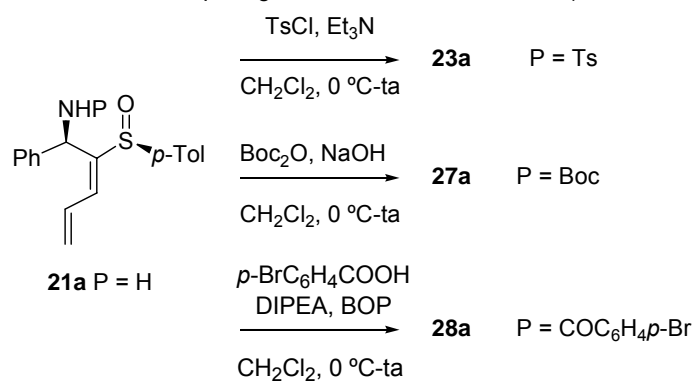
$ \begin{array}{c} \text{NHP} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{R}-\text{CH}-\text{C}-\text{S}-p\text{-Tol} \\ \\ \text{CH}_2=\text{CH}_2 \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C-ta}]{\text{ArSO}_2\text{Cl}, \text{Et}_3\text{N}} \begin{array}{c} \text{22} \\ \text{P} = \text{SO}_2\text{Ar} \end{array} $			
$ \begin{array}{c} \text{NHP} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{R}-\text{CH}-\text{C}-\text{S}-p\text{-Tol} \\ \\ \text{CH}_2=\text{CH}_2 \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C-ta}]{\text{Boc}_2\text{O}, \text{NaOH}} \begin{array}{c} \text{26a} \\ \text{P} = \text{Boc} \end{array} $			
$ \begin{array}{c} \text{20 P=H} \end{array} $			
entrada	20 (R)	P	producto (%)
1	20a (Ph)		22a (91)
2	20b (<i>i</i> Pr)		22b (94)
3	20c (<i>n</i> Bu)		22c (50) ^a
4	20a (Ph)		22d (74)
5	20a (Ph)		22e (51)
6	20a (Ph)		22f (65)
7	20a (Ph)		22g (23)
8	20a (Ph)		26a (68)

^a En esta reacción se recuperó un 13% de **20c**.

⁹² Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Ohata, M.; Kosaka, S.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8744-8754.

De forma análoga se accedió a la sulfonamida **23a** y al carbamato **27a** por tratamiento con cloruro de tosilo y anhídrido de Boc de la amina **21a** procedente de la serie no cooperante (Tabla 2.4, entradas 1 y 2). Adicionalmente se sintetizó la *p*-bromobenzamida **28a** (entrada 3) con la pretensión de analizarla por cristalografía de rayos X, aunque finalmente no se obtuvieron cristales adecuados de este derivado.

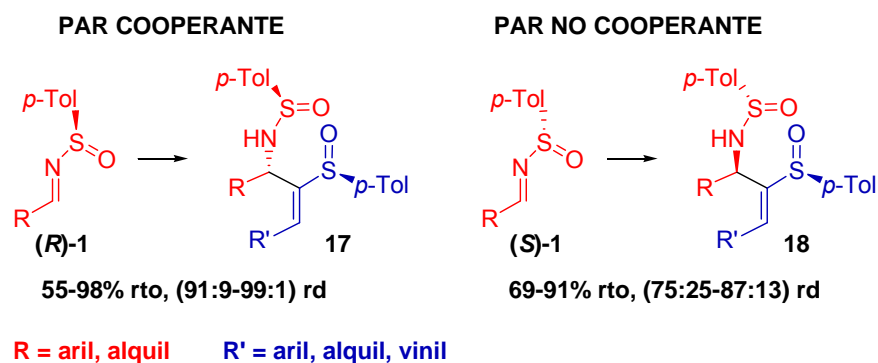
Tabla 2.4 Síntesis de derivados protegidos de la amina alílica **21a** (1*R*, serie no cooperante).



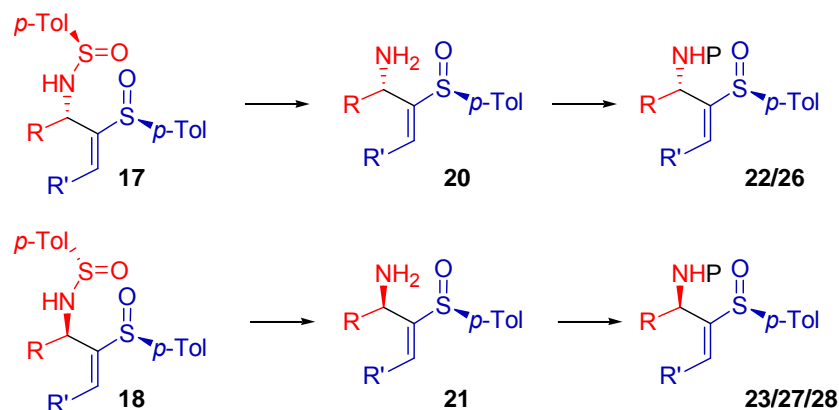
entrada	P	Producto (%)
1		23a (60)
2	$\xi\text{-Boc}$	27a (79)
3		28a (68)

2.5. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha desarrollado una nueva metodología de síntesis que permite el acceso rápido y eficaz a sulfonamidas ópticamente puras a través de la adición de vinil sulfóxidos a *N*-sulfiniminas enantiopuras. La inversión en la configuración en el azufre de la sulfinimina de partida hace posible sintetizar selectivamente las sulfonamidas alílicas **17** y **18** selectivamente con buenos rendimientos, detectándose una clara mejora en la síntesis de **17** al emplear sulfiniminas de configuración *R* en el azufre (par cooperante).



El tratamiento en medio ácido de las sulfonamidas **17** y **18** ha conducido de forma limpia a las aminas alílicas **20** y **21** sin epimerización, las cuales han sido transformadas en diferentes derivados **22/26** y **23/27/28** por reacción con diferentes cloruros de sulfonilo, ácidos o anhídridos de ácido.



Intentos de oxidación selectiva de uno de los dos grupos sulfinilo en las estructuras **17** y **18** con agentes como *m*-CPBA, MMPP o PhIO han completado este estudio, aunque hasta el momento sin resultados satisfactorios.

2.6. PARTE EXPERIMENTAL.

2.6.1. Materiales y métodos.

Los materiales y métodos que se presentan a continuación son comunes en todos los capítulos de la presente memoria, por lo que solamente se recogen en éste.

A. Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón. Frecuentemente los sustratos de partida han sido secados azeotrópicamente con tolueno o ciclohexano, y posteriormente a vacío inmediatamente antes de su utilización.

Los disolventes y los reactivos fueron manipulados mediante el uso de jeringas, empleando técnicas estándar, y a través de un septum de caucho. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación:⁹³ hexano, tolueno, CH₃CN, CH₂Cl₂, sobre hidruro de calcio; Et₂O y THF sobre sodio y benzofenona. Alternativamente, los disolventes anhidros empleados en las reacciones (THF, CH₂Cl₂, DMF, tolueno, CH₃CN) se purificaron a través de un sistema de filtrado de disolventes. El porcentaje indicado en las mezclas de disolventes se refiere al primer componente de las mismas.

El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) hasta desaparición del producto de partida tomando muestra directamente de la mezcla de reacción o neutralizando alícuotas cuando fue necesario.

Los reactivos utilizados provienen de las casas comerciales Aldrich, Acros, Fluka o Merck. Et₃N, ⁱPr₂NH, (TMS)₂NH, DIPEA, (MeO)₂POMe, BF₃·OEt₂ y Ti(OR)₄ se destilaron sobre CaH₂. Los aldehídos empleados se destilaron previamente a su uso y se recogieron sobre BHT (inhibidor radicalario). El ⁿBuLi (disolución en hexano o ciclohexano) fue valorado por reacción con un ligero exceso de 3,4-dimetoxibenzaldehído en THF (0 °C) e integración del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción antes de ser utilizado. El H₃PO₄ empleado se encuentra en disolución acuosa al 85%.

B. Técnicas generales.

Procedimientos cromatográficos: la purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice, Merck 230-400 mesh, con gradientes de disolventes destilados. La purificación de los compuestos que resultaron ser más inestables frente a la gel de sílice se llevó a cabo utilizando gel de sílice previamente tratada con Et₃N (25 µL Et₃N/g de gel de sílice) disuelta en el eluyente utilizado para compactar dicha gel en la columna. Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas de gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254). El

⁹³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 3^a Ed. 1988, Pergamon Press, Oxford.

revelado de las placas se realizó con vapores de I_2 , disolución ácida de vainillina, disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, Mostain (5% de $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 0.2% $Ce(SO_4)_2$ en H_2SO_4 al 5%) o con ayuda de un visor de luz UV (254 nm).

Infrarrojo (IR): los espectros de infrarrojo se registraron en los espectrofotómetros Perkin-Elmer modelo 681 y Perkin-Elmer modelo Spectrum One utilizando pastilla de KBr o bien entre cristales formando una película.

Resonancia magnética nuclear (RMN): los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y de ^{13}C (completamente desacoplados) se realizaron en los siguientes aparatos: Varian Gemini-200 (200 y 50 MHz), Varian INOVA-300 (300 y 75 MHz), Brüker Avance-300 (300 y 75 MHz), Varian INOVA-400 (400 y 100 MHz), Varian MERCURY-400 (400 y 100 MHz) y Varian INOVA-500 (500 y 125 MHz) en cloroformo-*d*, salvo que se indique otro disolvente, generalmente a 25 °C. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente ($CDCl_3$, 7.24 ppm y 77.00 ppm). Para la descripción de los espectros de protón se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintuplete), m (multiplete), a (ancho), ap (aparente).

Puntos de fusión (pf): los puntos de fusión se midieron en un microscopio Kofler marca Reichert y están sin corregir.

Rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{20}$): las rotaciones ópticas se midieron a 25 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una lámpara de sodio, usando cloroformo como disolvente siempre que no se indique la utilización de otro distinto.

Masas (EM): los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro Hewlett Packard 1100 MSD usando las técnicas de ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización química por electrospray (ES), en sus modos positivo o negativo.

Masas de alta resolución (HRMS): cuando ha sido posible, se ha llevado a cabo el análisis de la masa exacta mediante un espectrómetro Accurate Mass Q-TOF, LC/MS, Agilent technologies 6520.

Análisis elemental: los estudios de microanálisis se llevaron a cabo en un aparato LECO CHNS-932.

Excesos enantioméricos (ee): Las medidas de los excesos enantioméricos se realizaron por HPLC, empleando un cromatógrafo JASCO provisto de bomba PU-1580, unidad de gradiente LG-1580-02, degasificador, detector de ultravioleta y dicroísmo circular (CD-1595) y columna quiral Daicel Chiralcel OD. En la mayoría de los casos y siempre que no se indique lo contrario la detección se realizó a 254 nm usando como eluyente una mezcla iPrOH :Hex al 5% y una velocidad de flujo de 1 mL/min.

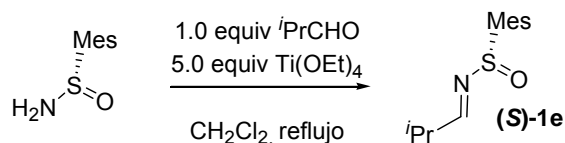
2.6.2. Síntesis de productos de partida.

Los vinil y dienil sulfóxidos **(R)-14a-c**,⁹⁴ la (+)-(S)-mesitol sulfinamida⁸⁴ y las *N*-sulfiniminas **1a-d**^{95,8} se prepararon según procedimientos ya publicados en bibliografía.

2.6.2.1. Procedimiento general de síntesis de *N*-sulfiniminas, 1.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sulfinamida en CH₂Cl₂ (15 mL/mmol), se adicionaron 1.0 equiv del correspondiente aldehído y 5.0 equiv de Ti(OEt)₄. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta desaparición del producto de partida seguida por CCF. Se hidrolizó con MeOH (10 mL/mmol) y la mínima cantidad posible de disolución saturada de NaHCO₃ a 0 °C, hasta que se observó precipitación de las sales de titanio (generalmente en torno a 0.3 mL/mmol).⁹⁶ La suspensión resultante se filtró a través de placa filtrante sobre Na₂SO₄ anhidro y el residuo se lavó con EtOAc (3 x 15 mL/mmol). Posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida para dar la correspondiente sulfinimina prácticamente pura, que se filtró por gel de sílice desactivada con 1% de Et₃N utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.6.2.2. Síntesis de (+)-(S)-*N*-[(1*E*)-2-metilpropiliden]mesitilsulfinamida, **(S)-1e**.



A partir de (+)-(S)-mesitilsulfinamida⁸⁴ (430 mg, 2.4 mmol, 1.0 equiv), isobutiraldehído (0.21 mL, 2.4 mmol, 1.0 equiv) y Ti(OEt)₄ (2.5 mL, 11.7 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 h), y mediante purificación por cromatografía en columna (30% CH₂Cl₂:Hex-CH₂Cl₂), se obtuvo una fracción de sulfinimina **(S)-1e** como un aceite incoloro (585 mg, 92%).

Datos de **(S)-1e**: *R_f* 0.34 (20% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +328.8 (*c* = 1.01). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.14 (d, 3 H, *J* = 3.7 Hz, Me *i*Pr), 1.16 (d, 3 H, *J* = 3.7 Hz, Me *i*Pr), 2.26 (s, 3 H, Me Ar), 2.43 (s, 6 H, Me Ar x 2), 2.73 (m, 1 H, CH *i*Pr), 6.82 (s, 2 H, Ar-H), 8.16 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, CH=N). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 18.7 (2 C), 18.8, 18.9, 20.9, 34.7, 130.7 (2 C), 135.1, 138.2 (2 C),

⁹⁴ Vinil y dienil sulfóxidos **(R)-14** se preparan en un sólo paso desde reactivos comerciales siguiendo el método de (a) ver referencia 83: Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11263-11304. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3586-3587. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9612-9613.

⁸⁴ Ramachandar, T.; Wu, Y.; Zhang, J.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 131-140.

⁹⁵ Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779-2786.

⁸ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403-1406.

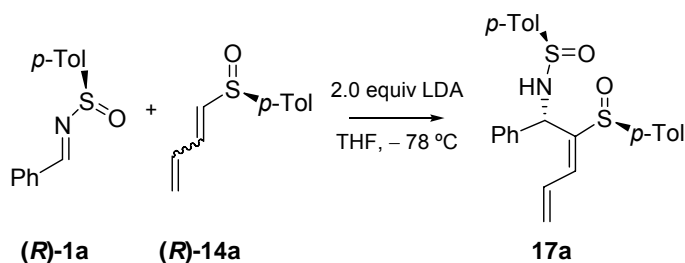
⁹⁶ Tesis doctoral José Julián Alemán Lara, Universidad Autónoma de Madrid, 2005.

141.5, 172.0 (C=N). IR (película): 3018, 2966, 2926, 2871, 1616, 1600, 1569, 1463, 1380, 1291, 1089, 1050, 851, 711, 677, 620 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₁₃H₁₉NNaOS [M+Na]⁺ calcd: 260.1085. Encontrado: 260.1079.

2.6.3. Procedimiento general de síntesis de alil sulfinamidas, **17** y **18**.

A una disolución fría (−78 °C) de 2.1 equiv de ⁱPr₂NH, recientemente destilada, en THF (3.5 mL/mmol) se adicionaron 2.0 equiv de ⁿBuLi. Después de 10 min, sobre la disolución resultante de LDA se adicionaron gota a gota lentamente y por las paredes del matraz de reacción una disolución de 1.0 equiv de la mezcla *Z/E* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14** en THF (2 mL/mmol) previamente rotada con ciclohexano anhidro y presecada sobre tamices moleculares de 4 Å, adquiriendo la disolución un color amarillo. Tras 10 min se comprobó (CCF) la completa isomerización del vinil sulfóxido *Z* al *E*. A continuación se adicionó a la mezcla una disolución de 2.0 equiv de la correspondiente *N*-sulfinimina **1** en THF (2 mL/mmol). La mezcla de reacción se hidrolizó después de 10-15 minutos con disolución saturada de NH₄Cl (2 mL/mmol) y H₂O (2 mL/mmol), se diluyó con EtOAc (3 mL/mmol) y se separaron las fases cuando la mezcla alcanzó temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar el agente desecante y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo un crudo que se purificó en columna de gel de sílice utilizando en cada caso la mezcla apropiada de eluyentes.

2.6.3.1. Síntesis de (−)-(R)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}-*p*-tolilsulfinamida, **17a**.

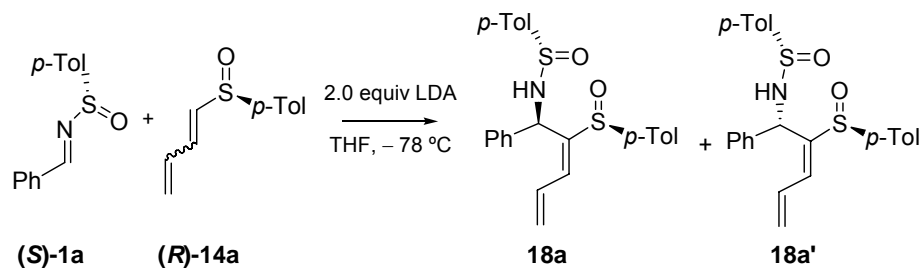


A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14a** (500 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**R**)-**1a** (1.26 g, 5.2 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se llegó a un crudo de reacción donde se distinguía un único isómero **17a**. Tras purificación en columna (30% Et₂O:Hex-Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **17a** (1.07 g, 95%, aceite incoloro).

Datos de **17a**: *R_f* 0.20 (100% Et₂O). [α]_D²⁰ −19.1 (*c* = 0.92). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.31 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.68 (m, 1 H, NH), 5.49 (dd, 1 H, *J* = 9.9, 1.5 Hz, H-5 *cis*), 5.59 (dd, 1 H, *J* = 16.6, 1.5 Hz, H-5 *trans*), 5.63 (d, 1 H, *J* = 5.0 Hz, H-1), 6.76 (dtd, 1 H, *J* = 16.5, 10.3, 0.6 Hz, H-4), 6.97 (d, 1 H, *J* = 11.3 Hz, H-3), 7.07-7.18 (m, 7 H, Ar-H), 7.23 (d, 2 H, *J* =

9.6 Hz, Ar-H), 7.36 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.54 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.3, 21.4, 55.4, 125.2 (2 C), 125.6, 125.9 (2 C), 127.1 (2 C), 127.7, 128.5 (2 C), 129.5 (2 C), 129.8 (2 C), 130.4, 133.2, 138.6, 139.5, 141.6 (2 C), 141.9, 145.1. IR (película): 3174, 2998, 2867, 1595, 1493, 1450, 1088, 1049, 1014, 930, 810, 753, 697 cm^{-1} . MS (ES): 893 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 68.93; H, 5.78; N, 3.22; S, 14.72. Encontrado: C, 68.74; H, 5.92; N, 3.01; S, 14.81.

2.6.3.2. Síntesis de (+)-(S)-N-((1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **18a, y (+)-(S)-N-((1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **18a'**.**



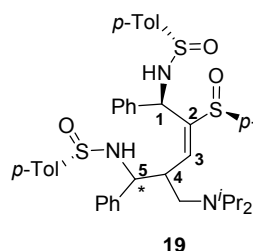
A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**(R)-14a** (160 mg, 0.833 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**(S)-1a** (507 mg, 2.1 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se llegó a una mezcla 87:13 de isómeros **18a** y **18a'**. Tras purificación en columna (40% Et_2O :Hex- Et_2O) se obtuvo una fracción pura de **18a** (301 mg, 83%, sólido blanco) y **18a'** (30 mg, 8%, sólido blanco).

Datos de **18a**: R_f 0.26 (100% Et_2O). P.f.: 145 °C. $[\alpha]_D^{20} +131.8$ ($c = 0.56$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.28 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.74 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, NH), 5.52 (dd, 1 H, $J = 9.9$, 1.0 Hz, H-5 *cis*), 5.59 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-1), 5.66 (dd, 1 H, $J = 16.6$, 1.0 Hz, H-5 *trans*), 6.73 (dd, 1 H, $J = 16.6$, 11.2, 10.0 Hz, H-4), 7.02-7.16 (m, 10 H, Ar-H + H-3), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.37 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-DEPT δ 21.3 (Me *p*-Tol), 21.4 (Me *p*-Tol), 54.5 (C-1), 125.4 (2 C), 125.8 (2 C), 126.1 (C-5), 126.9 (2 C), 127.5, 128.3 (2 C), 129.4 (2 C), 129.8 (2 C), 130.1, 133.7, 138.3, 139.4, 141.2, 141.5, 141.9, 144.5. IR (KBr): 3184, 3049, 2963, 2920, 2852, 1593, 1493, 1449, 1413, 1261, 1089, 1047, 1016, 808, 755 cm^{-1} . MS (ES): 893 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 68.93; H, 5.78; N, 3.22; S, 14.72. Encontrado: C, 68.81; H, 5.60; N, 3.28; S, 14.83.

Datos de **18a'**: R_f 0.20 (20% EtOAc : CH_2Cl_2). P.f.: 130-131 °C. $[\alpha]_D^{20} +192.3$ ($c = 0.26$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.76 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, NH), 5.38 (dd, 1 H, $J = 9.9$, 1.5 Hz, H-5 *cis*), 5.48 (dd, 1 H, $J = 16.6$, 1.5 Hz, H-5 *trans*), 5.56 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-1), 6.50 (ddd, 1 H, $J = 16.6$, 11.2, 9.9 Hz, H-4), 6.74 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.12 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.16-7.24 (m, 7 H, Ar-H), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.4 (2 C), 53.8, 125.5 (3 C), 125.7 (2 C), 127.7

(2 C), 127.8, 128.6 (2 C), 129.6 (2 C), 129.8 (2 C), 129.9, 132.5, 138.2, 139.7, 140.8, 141.6, 141.8, 145.2. IR (KBr): 3195, 3050, 2961, 2920, 1735, 1594, 1493, 1449, 1261, 1088, 1049, 1014, 926, 810, 697 cm^{-1} . MS (ES): 893 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 436 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 68.93; H, 5.78; N, 3.22; S, 14.72. Encontrado: C, 69.01; H, 5.92; N, 3.30; S, 14.79.

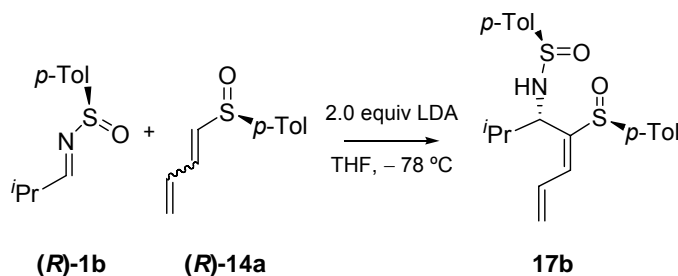
Datos del producto secundario *N,N'*-{[(1*R*,2*E*)-4-[(diisopropilamino)metil]-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1,5-difenil-2-penten-1,5-diil}bis(*p*-tolilsulfinamida), **19**.



Datos de **19**: R_f 0.13 (Et_2O). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.49 (d, 6 H, J = 6.3 Hz, Me ^iPr x 2), 0.63 (d, 6 H, J = 6.6 Hz, Me ^iPr x 2), 2.01 (d, 2 H, J = 12.4 Hz, CH_2), 2.25 (s, 3 H, *p*-Tol), 2.31 (s, 3 H, *p*-Tol), 2.36 (s, 3 H, *p*-Tol), 2.46 (m, 2 H, J = 6.6 Hz, CH ^iPr x 2), 2.67 (c, 1 H, J = 10.2 Hz, H-4), 3.82 (dd, 1 H, J = 10.2, 8.3 Hz, H-5), 5.37 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, H-1), 6.49 (m, 3 H, $\text{NHSO}^p\text{-Tol}$ x 2 + H-3), 6.94-7.19 (m, 13 H, Ar-H), 7.22-

7.36 (m, 7 H, Ar-H), 7.60 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 18.5 (2 C), 21.2 (3 C), 21.4, 21.5, 45.5, 47.0, 49.1, 51.2, 53.4, 58.5, 125.5 (2 C), 125.9 (2 C), 126.1 (2 C), 127.0 (2 C), 127.1, 127.4 (2 C), 127.8 (2 C), 128.0 (2 C), 128.9 (3 C), 129.0 (3 C), 129.8 (2 C), 139.3, 140.1, 140.7, 140.8, 141.0, 141.2, 141.6, 141.9, 148.6. IR (película): 3327, 3209, 2970, 2867, 1594, 1492, 1450, 1090, 1062, 811, 751 cm^{-1} . MS (ES): 780 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

2.6.3.3. Síntesis de (+)-(*R*)-*N*-{[(1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfinamida, **17b**.

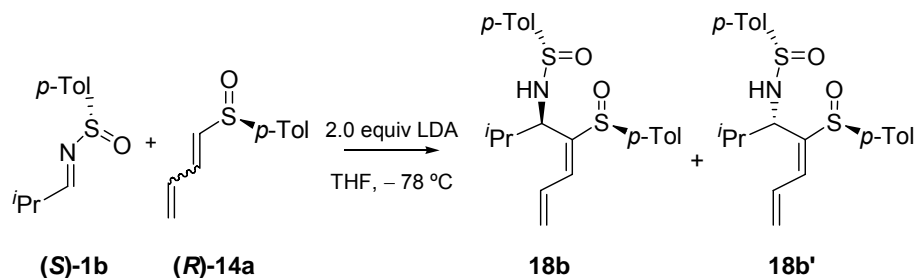


A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14a** (500 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**R**)-**1b** (1.10 g, 5.2 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se llegó a un crudo de reacción donde se distinguía un único isómero **17b**. Tras purificación en columna (30% Et_2O :Hex- Et_2O) se obtuvo una fracción pura de **17b** (970 mg, 93%, aceite incoloro).

Datos de **17b**: R_f 0.27 (60% EtOAc :Hex). $[\alpha]_D^{20}$ +56.4 (c = 0.48). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.75 (d, 3 H, J = 6.7 Hz, Me ^iPr), 0.89 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me ^iPr), 1.67 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.94 (dd, 1 H, J = 9.2, 4.7 Hz, H-1), 4.22 (d, 1 H, J = 4.7 Hz, NH), 5.46 (ddd, 1 H, J = 9.9, 1.7, 0.6 Hz, H-5 *cis*), 5.57 (ddd, 1 H, J = 16.6, 1.5, 0.6 Hz, H-5 *trans*), 6.69 (ddd, 1 H, J = 16.6, 11.3, 9.9 Hz, H-4), 6.92 (d, 1 H, J = 11.3 Hz, H-3), 7.26 (m, 4 H, Ar-

H), 7.48 (dt, 2 H, $J = 8.1, 1.8$ Hz, Ar-H), 7.58 (dt, 2 H, $J = 8.2, 1.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.6, 20.0, 21.2, 21.4, 32.7, 59.6, 124.5 (C-5), 125.2 (2 C), 126.4 (2 C), 129.4 (2 C), 129.9 (2 C), 130.4, 132.1, 139.5, 141.3, 141.7, 142.4, 144.8. IR (película): 3209, 2961, 2920, 2867, 1650, 1594, 1447, 1085, 1048, 1014, 810, 750 cm^{-1} . MS (ES): 825 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 402 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 65.80; H, 6.78; N, 3.49; S, 15.97. Encontrado: C, 65.71; H, 6.62; N, 3.41; S, 15.81.

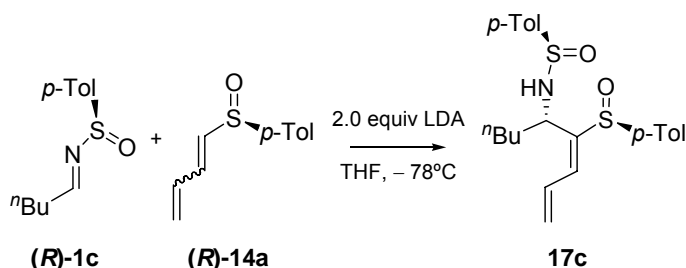
2.6.3.4. Síntesis de (S)-N-((1*R*,2*E*)-1-isopropil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **18b, y (S)-N-((1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **18b'**.**



A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos **(R)-14a** (69 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina **(S)-1b** (150 mg, 0.7 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 75:25 de isómeros **18b** y **18b'**. Tras purificación en columna (CH_2Cl_2 -25% EtOAc: CH_2Cl_2) se llegó a 90 mg (69%) de una fracción similar de productos difíciles de separar por cromatografía. La caracterización completa se llevó a cabo tras la desulfinilación de la mezcla.

Datos parciales de **18b** sacados de la mezcla: R_f 0.14 (15% EtOAc: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.69 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.88 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 1.93-2.11 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.04 (dd, 1 H, $J = 9.5, 6.1$ Hz, H-1), 4.23 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, NH), 5.54 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-5 *cis*), 5.64 (d, 1 H, $J = 16.5$ Hz, H-5 *trans*), 6.71 (dt, 1 H, $J = 16.9, 10.5$ Hz, H-4), 7.03 (d, 1 H, $J = 11.1$ Hz, H-3), 7.12-7.50 (m, 4 H, Ar-H), 7.55 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). Datos parciales de **18b'** sacados de la mezcla: R_f 0.14 (15% EtOAc: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.62 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, NH), 5.26 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-5 *cis*), 5.32 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-5 *trans*), 6.19 (dt, 1 H, $J = 16.8, 10.5$ Hz, H-4), 6.93 (d, 1 H, $J = 11.1$ Hz, H-3).

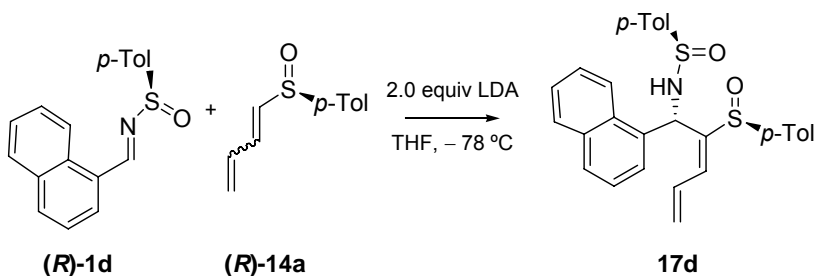
2.6.3.5. Síntesis de (+)-(*R*)-*N*-[(1*S*,2*E*)-1-butil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfinamida, **17c**.



A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14a** (500 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**R**)-**1c** (1.20 g, 5.2 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un crudo de reacción donde se distinguía un único isómero **17c**. Tras purificación en columna (30% Et₂O:Hex-Et₂O) se llegó a una fracción pura de **17c** (1.06 g, 98%, aceite incoloro) .

Datos de **17c**: *R_f* 0.20 (40% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +48.4 (*c* = 1.13). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.70 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*n*}Bu), 0.99-1.18 (m, 4 H, CH₂ × 2 ^{*n*}Bu), 1.32 (ddd, 2 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂ ^{*n*}Bu), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.90 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, NH), 4.42 (ddd, 1 H, *J* = 7.3, 4.4 Hz, H-1), 5.50 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 1.5 Hz, H-5 *cis*), 5.61 (dt, 1 H, *J* = 16.6, 0.7 Hz, H-5 *trans*), 6.69 (ddd, 1 H, *J* = 16.6, 11.2, 10.0 Hz, H-4), 6.97 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, H-3), 7.19-7.29 (m, 4 H, Ar-H), 7.49-7.53 (m, 4 H, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.6, 21.3, 21.4, 22.0, 28.0, 36.2, 53.2, 124.8, 125.1 (2 C), 126.3 (2 C), 129.4 (2 C), 129.9 (3 C), 131.8, 140.0, 141.5, 141.9, 142.3, 145.3. IR (película): 3185, 2955, 2926, 2867, 1594, 1491, 1453, 1085, 1047, 1014, 923, 810, 702 cm⁻¹. MS (ES): 853 [2M+Na]⁺, 438 [M+Na]⁺, 416 [M+1]⁺ (100%).

2.6.3.6. Síntesis de (-)-(*R*)-*N*-[(1*S*,2*E*)-1-(1-naftil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfinamida, **17d**.

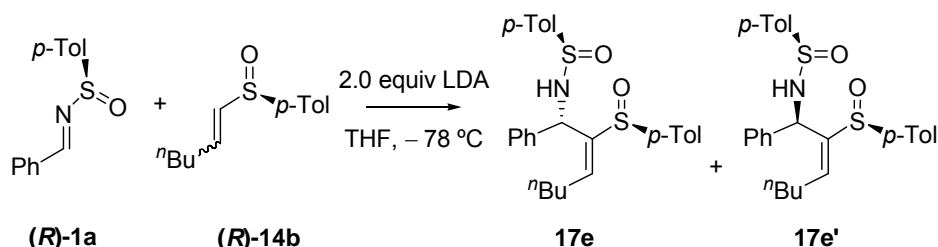


A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14a** (45 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**R**)-**1d** (184 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un crudo de reacción donde se distinguía un único isómero **17d**. Tras purificación en columna (20-50% EtOAc:Hex) se llegó a una fracción pura de **17d** (80 mg, 70%, aceite incoloro) .

Datos de **17d**: *R_f* 0.21 (60% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ -32.6 (*c* = 1.23). ¹H RMN (CDCl₃, 300

MHz) δ 2.10 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.92 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.52 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz, H-1/NH), 5.70 (dd, 1 H, $J = 9.7, 1.6$ Hz H-5 *cis*), 5.80 (dd, 1 H, $J = 16.3, 1.6$ Hz, H-5 *trans*), 6.40 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H-1/NH), 6.71 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 6.96 (dt, 2 H, $J = 8.2, 1.9$ Hz, Ar-H), 7.13-7.24 (m, 4 H, H-3 + H-4 + 2 Ar-H), 7.24-7.42 (m, 4 H, Ar-H), 7.54-7.64 (m, 4 H, Ar-H), 7.72 (dd, 1 H, $J = 7.9, 1.2$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 21.1 (Me *p*-Tol), 21.2 (Me *p*-Tol), 49.9 (C-1), 122.1, 124.6, 125.0 (2 C), 125.2 (2 C), 125.5 (2 C), 126.3, 126.6, 128.5, 128.9 (2 C), 129.2, 129.3 (2 C), 130.0, 130.2, 132.1, 133.4, 134.1, 138.5, 141.1 (2 C), 141.5, 143.1. IR (película): 3200, 3050, 2949, 2924, 2849, 1594, 1491, 1458, 1376, 1085, 1049, 805, 776, 758 cm^{-1} . EM (ES): 993 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 508 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

2.6.3.7. Síntesis de (–)-(R)-N-((1S,2E)-1-fenil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]-2-hepten-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, 17e, y (R)-N-((1R,2E)-1-fenil-2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]-2-hepten-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, 17e’.

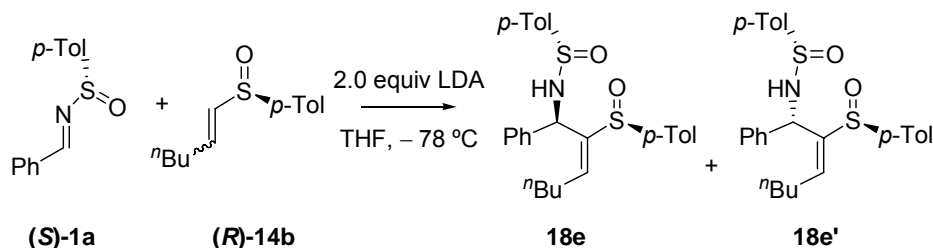


A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-14b (55 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), 3.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**R**)-1a (180 mg, 0.7 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 91:9 de isómeros **17e** y **17e'**. Tras purificación en columna (10-50% EtOAc:Hex) se llegó a una fracción similar de isómeros **17e/17e'** (103 mg, 90%, aceite incoloro).

Datos de **17e**: R_f 0.18 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ -71.6 ($c = 1.34$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me $n\text{Bu}$), 1.19-1.45 (m, 4 H, $\text{CH}_2 \times 2$ $n\text{Bu}$), 2.14-2.41 (m, 2 H, CH_2 $n\text{Bu}$), 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.87 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-1/NH), 5.59 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-1/NH), 6.38 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H-3), 7.06-7.18 (m, 7 H, Ar-H), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.34 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.54 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.7, 21.3 (2 C), 22.3, 28.5, 30.6, 55.4, 125.4 (2 C), 125.7 (2 C), 126.8 (2 C), 127.5, 128.4 (2 C), 129.4 (2 C), 129.7 (2 C), 137.8, 139.0, 139.9, 141.4, 141.6 (2 C), 144.2. IR (película): 3186, 3056, 3026, 2957, 2926, 2871, 1635, 1596, 1493, 1450, 1397, 1302, 1178, 1090, 1051, 810, 753, 697, 622 cm^{-1} . MS (ES): 953 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos parciales de **17e'** sacados del crudo: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.44 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-1/NH), 6.19 (dd, 1 H, $J = 9.3, 6.9$ Hz).

2.6.3.8. Síntesis de (+)-(S)-N-((1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-hepten-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **18e, y (S)-N-((1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-hepten-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **18e'**.**

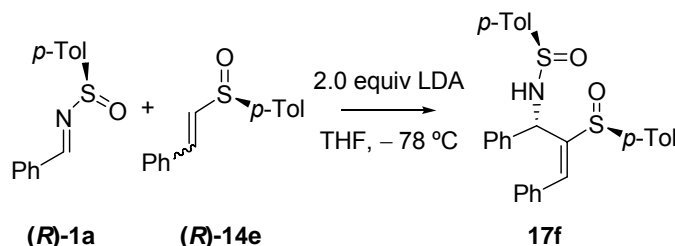


A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos **(R)-14b** (53 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), 3.0 equiv de LDA y la sulfinimina **(S)-1a** (174 mg, 0.72 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 82:18 de isómeros **18e** y **18e'**. Tras purificación en columna (10-40% EtOAc:Hex) se llegó a una fracción pura de **18e** (60 mg, 54%, sólido blanco) y **18e'** (17 mg, 15%, aceite incoloro).

Datos de **18e**: R_f 0.30 (50% EtOAc:Hex). P.f.: 118 °C. $[\alpha]_D^{20} +62.3$ ($c = 0.47$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, Me ^nBu), 1.31 (m, 2 H, CH_2 ^nBu), 1.37-1.50 (m, 2 H, CH_2 ^nBu), 2.28 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.29 (m, 2 H, CH_2 ^nBu), 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.10 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-1/NH), 5.57 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-1/NH), 6.58 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-3), 7.05-7.15 (m, 9 H, Ar-H), 7.26-7.32 (m, 4 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.8, 21.2, 22.4 (2 C), 28.5, 30.6, 54.2, 125.1 (2 C), 125.5 (2 C), 126.7 (2 C), 127.0, 127.9 (2 C), 129.3 (2 C), 129.6 (2 C), 138.6 (2 C), 138.7, 139.6, 141.2, 141.3, 144.1. IR (KBr): 3197, 3056, 3026, 2958, 2926, 2867, 1638, 1594, 1493, 1450, 1379, 1261, 1176, 1090, 1047, 810 cm^{-1} . EM (ES): 953 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}+1]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 69.64; H, 6.71; N, 3.01; S, 13.77. Encontrado: C, 69.37; H, 6.70; N, 3.21; S, 14.00.

Datos parciales de **18e'**: R_f 0.23 (50% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.35 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.00 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-1/NH), 5.47 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-1/NH), 6.20 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-3), 7.17-7.32 (m, 9 H, Ar-H), 7.35 (d, 2 H, $J = 5.9$ Hz, Ar-H), 7.38 (d, 2 H, $J = 6.1$ Hz, Ar-H). MS (ES): 953 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}+1]^+$.

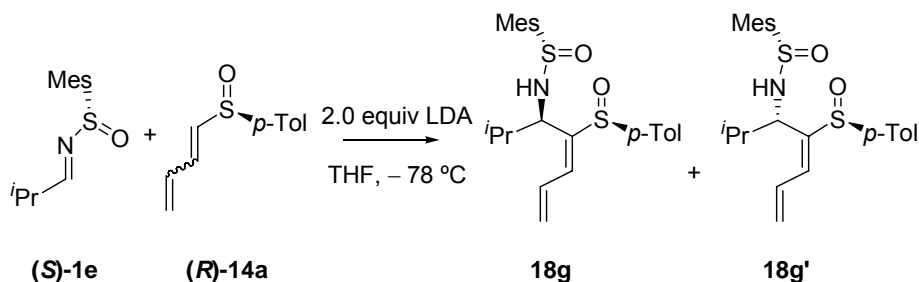
2.6.3.9. Síntesis de (-)-(R)-N-((1*S*,2*E*)-1,3-difenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-propen-1-il)-*p*-tolilsulfinamida, **17f.**



A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14e** (59 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**R**)-**1a** (124 mg, 0.51 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo un crudo de reacción donde se distinguía un único isómero **17f**. Tras purificación en columna (10-50% EtOAc:Hex) se llegó a **17f** (65 mg, 55%, aceite incoloro).

Datos de **17f**: R_f 0.10 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ -57.8 ($c = 1.17$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.34 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.13 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz), 5.89 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz), 7.14-7.17 (m, 9 H, 8 Ar-H + H-3), 7.27-7.36 (m, 6 H, Ar-H), 7.40 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.8$ Hz, Ar-H), 7.45 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.3 (Me *p*-Tol), 21.4 (Me *p*-Tol), 56.1 (C-1), 125.4 (2 C), 126.2 (2 C), 126.8 (2 C), 127.6, 128.5 (2 C), 128.6, 128.7 (2 C), 129.0 (2 C), 129.4 (2 C), 129.9 (2 C), 133.4, 133.9, 138.5, 140.0, 141.1, 141.4, 142.1, 146.3. IR (película): 3191, 3056, 3020, 2920, 1594, 1492, 1448, 1400, 1176, 1085, 1051, 1014, 810, 752, 697 cm^{-1} . EM (ES): 993 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 486 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

2.6.3.10. Síntesis de (+)-(*S*)-*N*-{(1*R*,2*E*)-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}mesitilsulfinamida, **18g**, y (*S*)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}mesitilsulfinamida, **18g'**.



A partir de una mezcla *E/Z* de vinil sulfóxidos (**R**)-**14a** (80 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y la sulfinimina (**S**)-**1e** (208 mg, 0.88 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 85:15 de isómeros **18g** y **18g'**. Tras purificación en columna (10-50% EtOAc:Hex) se llegó a una fracción similar de isómeros **18g** y **18g'** (128 mg, 72%, aceite incoloro). La cristalización de esta fracción (2:1, Et_2O :Hex) condujo a una fracción pura de **18g** como un sólido blanco (102 mg, 57%).

Datos de **18g**: R_f 0.21 (40% EtOAc:Hex). P.f.: 118 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +194.7 ($c = 0.69$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.84 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 1.05 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 1.98 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.25 (s, 3 H, Me Ar), 2.26 (s, 3 H, Me Ar), 2.31 (s, 6 H, Me Ar $\times 2$), 3.95 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz, NH), 4.08 (dd, 1 H, $J = 9.3, 7.2$ Hz, H-1), 5.47 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-5 *cis*), 5.60 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-5 *trans*), 6.81 (m, 3 H, 2 Ar-H + H-4), 7.00 (m, 3 H, 2 Ar-H + H-3), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.1$, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.0 (2 C), 19.9, 20.0, 20.9, 21.3, 32.4, 60.3, 124.9, 125.5 (2 C), 127.2, 129.7 (2 C), 130.0, 130.4 (2 C), 132.3, 135.9, 138.4, 139.9, 140.2, 141.9, 145.6. IR (KBr): 3233, 2964, 2926, 2867, 1600, 1492, 1466, 1081, 1048, 927, 851, 810, 754, 664 cm^{-1} . EM (ES): 881

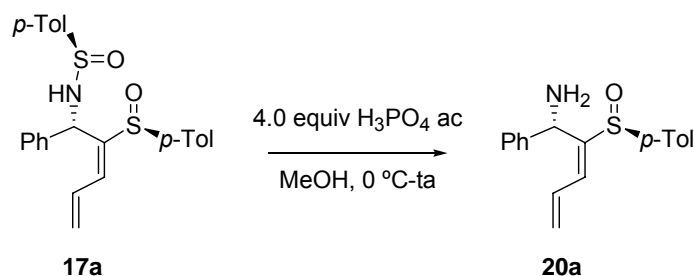
$[2M+Na]^+$, 452 $[M+Na]^+$, 430 $[M+1]^+$ (100%). Anal. calcd para $C_{24}H_{31}NO_2S_2$: C, 67.09; H, 7.27; N, 3.26; S, 14.93. Encontrado: C, 66.86; H, 7.04; N, 3.07; S, 14.81.

Datos parciales de **18g'**, del crudo: 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.39 (s a, 1 H), 7.66 (d, 2 H, $J = 8.3$, Ar-H).

2.6.4. Procedimiento general para la síntesis de aminas, **20** y **21**.

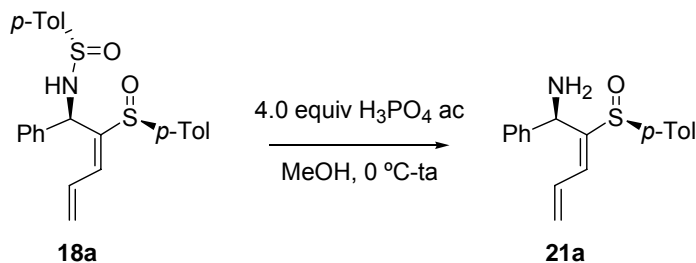
Sobre una disolución del sustrato **17/18** en MeOH (18 mL/mmol) se adicionaron 4.0 equiv de una disolución acuosa 0.5 M de H_3PO_4 a 0 °C. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición del producto de partida seguido por cromatografía de capa fina de alícuotas neutralizadas con $NaHCO_3$ sólido. El MeOH se eliminó a presión reducida y la fase acuosa restante se basificó con K_2CO_3 sólido hasta pH = 11-12, se agitó durante 5 minutos y se extrajo con $CHCl_3$ (3 \times 15 mL/mmol). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó en cromatografía en columna.

2.6.4.1. Síntesis de (+)-(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-amina, **20a**.



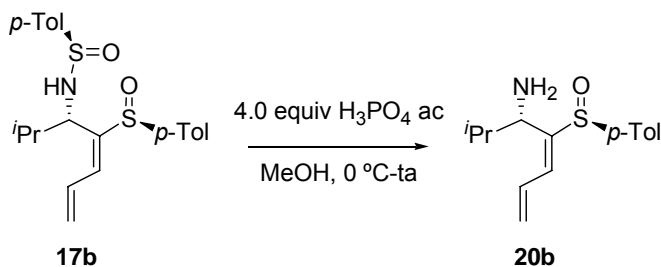
A partir de la sulfinamida **17a** (543 mg, 1.25 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (5 h), se obtuvo **20a** tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -10% EtOH: CH_2Cl_2) como un aceite incoloro (368 mg, 99%).

Datos de **20a**: R_f 0.17 (4% EtOH: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +44.1$ ($c = 1.23$). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.61 (s a, 2 H, NH_2), 2.35 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.89 (s, 1 H, H-1), 5.33 (dd, 1 H, $J = 9.9$, 1.6 Hz, H-5 *cis*), 5.48 (dd, 1 H, $J = 16.7$, 1.6 Hz, H-5 *trans*), 6.55 (ddd, 1 H, $J = 16.6$, 11.2, 10.0 Hz, H-4), 6.91 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.06 (m, 2 H, Ar-H), 7.14 (m, 3 H, Ar-H), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.44 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 21.3 (Me *p*-Tol), 51.8 (C-1), 124.6, 125.5 (2 C), 126.1 (2 C), 126.8, 128.2 (2 C), 129.8 (2 C), 130.7, 132.6, 139.7, 141.7, 141.8, 149.3. IR (película): 3362, 3297, 3079, 3056, 3020, 2920, 1594, 1492, 1449, 1397, 1302, 1141, 1081, 1041, 1014, 926, 810, 699 cm^{-1} . MS (ES): 617 $[2M+Na]^+$, 298 $[M+1]^+$ (100%).

2.6.4.2. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-amina, **21a**.

A partir de la sulfinamida **18a** (27 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (6 h), se obtuvo **21a** tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -10% EtOH: CH_2Cl_2) como un aceite incoloro (18 mg, 98%).

Datos de **21a**: R_f 0.13 (100% Et₂O). $[\alpha]_D^{20} +137.8$ ($c = 0.59$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)-COSY δ 1.33 (s a, 2 H, NH_2), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.02 (s, 1 H, H-1), 5.34 (dd, 1 H, $J = 10.3$, 1.2 Hz, H-5 *cis*), 5.50 (dd, 1 H, $J = 16.6$, 1.2 Hz, H-5 *trans*), 6.53 (ddd, 1 H, $J = 16.7$, 11.3, 10.3 Hz, H-4), 6.95 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-3), 7.17-7.32 (m, 7 H, Ar-H), 7.55 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 21.4 (Me *p*-Tol), 51.2 (C-1), 124.8, 125.5 (2 C), 126.4 (2 C), 127.0, 128.4 (2 C), 129.9 (2 C), 130.5, 133.0 (C-3), 140.7, 141.6, 142.3, 149.5. IR (película): 3368, 3292, 3055, 3026, 2920, 1595, 1492, 1449, 1302, 1176, 1080, 1044, 928, 810, 736, 700 cm^{-1} . MS (ES): 617 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 298 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

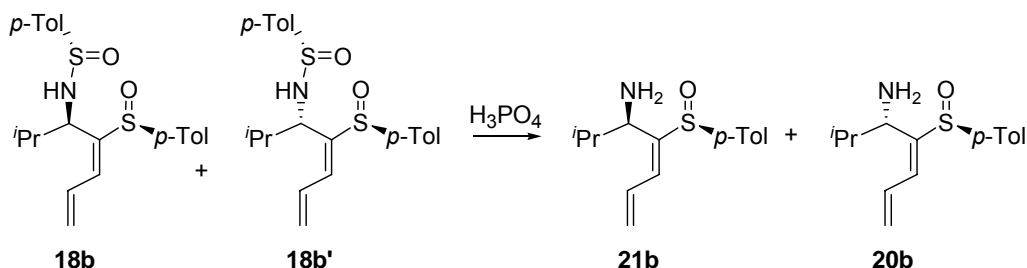
2.6.4.3. Síntesis de (+)-(3*S*,4*E*)-2-metil-4-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-4,6-heptadien-3-amina, **20b**.

A partir de la sulfinamida **17b** (386 mg, 0.96 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (6 h), se obtuvo **20b** tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -10% EtOH: CH_2Cl_2) como un aceite incoloro (248 mg, 98%).

Datos de **20b**: R_f 0.14 (70% Et₂O: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +146.2$ ($c = 0.32$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.69 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 0.97 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 1.92 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.17 (s a, 2 H, NH_2), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.12 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, H-3), 5.45 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-7 *cis*), 5.53 (dd, 1 H, $J = 15.9$, 1.7 Hz, H-7 *trans*), 6.88 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, H-5), 6.96 (ddd, 1 H, $J = 15.9$, 11.4, 9.8 Hz, H-6), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-DEPT δ 19.9, 20.0, 21.5, 34.1, 57.2, 123.3 (C-7), 126.3 (2 C), 130.0 (2 C), 130.4, 131.4, 140.1, 142.2, 147.8. IR (película): 3368, 3303, 3079, 3014, 2959, 2926, 2867, 1741, 1588, 1467, 1079, 1048, 1014, 923, 808 cm^{-1} . MS (ES): 549 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 286 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 264 $[\text{M}+1]^+$

(100%).

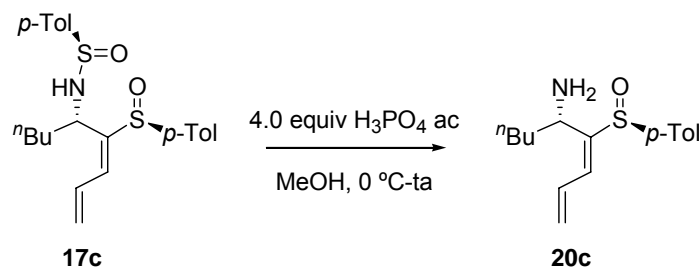
2.6.4.4. Síntesis de (+)-(3*R*,4*E*)-2-metil-4-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-4,6-heptadien-3-amina, **21b**, y (+)-(3*S*,4*E*)-2-metil-4-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-4,6-heptadien-3-amina, **20b**.



A partir de una mezcla 75:25 de sulfinamidas **18b:18b'** (43 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (5 h), se obtuvo un crudo de reacción con una relación similar de aminas **21b:20b**. Tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -10% EtOH: CH_2Cl_2) se llegó a una fracción pura de **21b** (13 mg, 46%, aceite incoloro) y **20b** (4 mg, 14%, aceite incoloro).

Datos de **21b**: R_f 0.14 (5% EtOH: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +138.7$ ($c = 0.23$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.80 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 0.98 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, Me ^iPr), 1.25 (s, 2 H, NH_2), 1.93 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.52 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 5.44 (dd, 1 H, $J = 9.8$, 1.3 Hz, H-7 *cis*), 5.57 (dd, 1 H, $J = 16.6$, 1.3 Hz, H-7 *trans*), 6.78 (ddd, 1 H, $J = 16.6$, 11.2, 9.8 Hz, H-6), 6.99 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.55 (dt, 2 H, $J = 8.3$, 1.8 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.4, 20.0, 21.4, 33.8, 55.6, 124.2, 125.5 (2 C), 129.9 (2 C), 130.9, 132.4, 141.5, 141.6, 149.1. IR (película): 3368, 3303, 2955, 2920, 2867, 1591, 1538, 1491, 1464, 1079, 1042, 1014, 923, 808 cm^{-1} . MS (ES): 549 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 286 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 264 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

2.6.4.5. Síntesis de (+)-(3*E*,5*S*)-4-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1,3-nonadien-5-amina, **20c**.

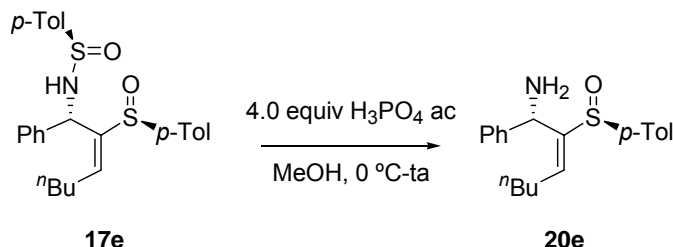


A partir de la sulfinamida **17c** (480 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (5 h), se obtuvo **20c** tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -10% EtOH: CH_2Cl_2) como un aceite incoloro (318 mg, 99%).

Datos de **20c**: R_f 0.14 (5% EtOH: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +185.7$ ($c = 0.44$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.74 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me ^nBu), 0.98-1.45 (m, 8 H, $\text{CH}_2 \times 3$ ^nBu + NH_2), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.62 (dd, 1 H, $J = 7.8$, 6.2 Hz, H-5), 5.39-5.59 (m, 2 H, H-1 *cis* + H-1 *trans*), 6.80-6.91 (m, 2 H,

H-2 + H-3), 7.26 (dd, 2 H, $J = 8.8, 0.5$ Hz, ArH), 7.54 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, ArH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.8, 21.4, 22.3, 28.7, 37.0, 50.0, 123.6, 126.0 (2 C), 129.8 (2 C), 130.9, 131.0, 140.3, 141.9, 149.1. IR (película): 3368, 3303, 2955, 2929, 2855, 1594, 1491, 1452, 1302, 1135, 1082, 1044, 1014, 994, 923, 809, 702 cm^{-1} . MS (ES): 577 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 300 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 278 $[\text{M}+1]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOS}$: C, 69.27; H, 8.36; N, 5.05; S, 11.56. Encontrado: C, 69.36; H, 8.14; N, 5.07; S, 11.61.

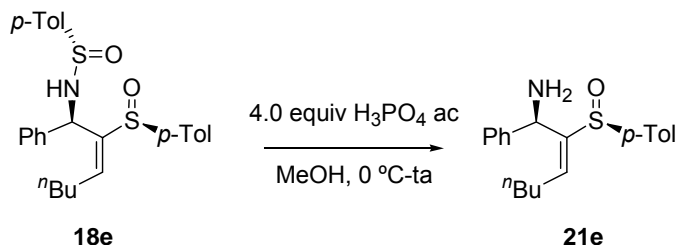
2.6.4.6. Síntesis de (-)-(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-hepten-1-amina, 20e.



A partir de la sulfonamida **17e** (41 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (6 h), se obtuvo **20e** tras purificación por cromatografía en columna (30% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$) como un aceite incoloro (29 mg, 99%).

Datos de **20e**: R_f 0.07 (80% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ -63.7 ($c = 1.14$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.75 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me ^nBu), 1.10-1.19 (m, 3 H, CH_2 ^nBu), 1.23-1.30 (m, 1 H, CH_2 ^nBu), 1.69 (s, 2 H, NH_2), 1.91-2.11 (m, 2 H, CH_2 ^nBu), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.82 (s, 1 H, H-1), 6.41 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-3), 6.97-7.00 (m, 2 H, Ar-H), 7.10-7.16 (m, 3 H, Ar-H), 7.24 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 6.45 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 13.7, 21.4, 22.3, 28.4, 30.6, 51.3, 125.2 (2 C), 126.0 (2 C), 126.7, 128.1 (2 C), 129.8 (2 C), 138.1, 140.1, 141.4, 142.1, 148.4. IR (película): 3362, 3292, 3056, 3026, 2955, 2927, 2855, 1676, 1594, 1492, 1450, 1082, 1042, 809, 698 cm^{-1} . EM (ES): 328 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

2.6.4.7. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-hepten-1-amina, 21e.

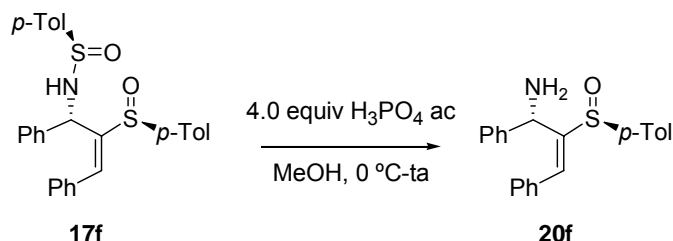


A partir de una mezcla 98:2 de sulfonamidas **18e** (32 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H_3PO_4 , según el procedimiento general (6 h), se obtuvo una mezcla 98:2 de aminas **21e** tras purificación por cromatografía en columna (30-60% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) como un aceite incoloro (19 mg, 84%).

Datos de **21e**: R_f 0.21 (80% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ $+108.7$ ($c = 0.98$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400

MHz) δ 0.76 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Me ^{*n*}Bu), 1.11-1.18 (m, 2 H, CH₂ ^{*n*}Bu), 1.21-1.36 (m, 2 H, CH₂ ^{*n*}Bu), 2.03-2.09 (m, 4 H, CH₂ ^{*n*}Bu + NH₂), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.94 (s, 1 H, H-1), 6.46 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, H-3), 7.15-7.28 (m, 5 H, Ar-H), 7.33 (m, 2 H, Ar-H), 7.52 (m, 2 H, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.7, 21.4, 22.3, 28.3, 30.5, 50.2, 125.1 (2 C), 126.3 (2 C), 126.7, 128.1 (2 C), 129.9 (2 C), 138.7, 140.7, 141.3, 142.5, 148.8. IR (película): 3368, 3292, 3056, 2927, 2855, 1597, 1493, 1450, 1161, 1082, 1042, 1014, 811 cm⁻¹. EM (ES): 328 [M+1]⁺ (100%).

2.6.4.8. Síntesis de (–)-(1*S*,2*E*)-1,3-difenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-propen-1-amina, **20f**.



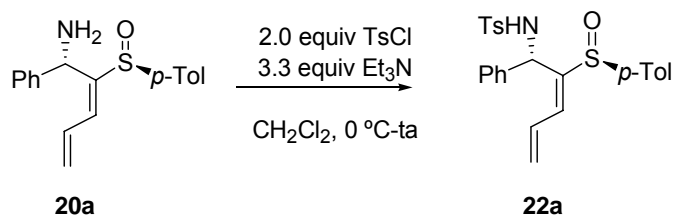
A partir de la sulfinamida **17f** (58 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) y 4.0 equiv de H₃PO₄, según el procedimiento general (5 h), se obtuvo **20f** tras purificación por cromatografía en columna (40-80% Et₂O:CH₂Cl₂) como un aceite incoloro (36 mg, 87%).

Datos de **20f**: *R*_f 0.21 (80% Et₂O:CH₂Cl₂ x 2). P.f.: 125 °C. [α]_D²⁰ –37.6 (*c* = 0.46). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.86 (s a, 2 H, NH₂), 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.25 (s, 1 H, H-1), 7.09-7.13 (m, 7 H, Ar-H), 7.25-7.37 (m, 7 H, Ar-H), 7.50 (s, 1 H, H-3). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.4, 52.9, 125.7 (2 C), 126.6 (2 C), 127.0, 128.2 (2 C), 128.5 (3 C), 129.2 (2 C), 129.7 (2 C), 132.1, 134.1, 140.5 (2 C), 141.6, 150.0. IR (KBr): 3370, 3297, 3073, 3050, 3020, 2861, 1594, 1490, 1445, 1394, 1376, 1082, 1043, 931, 805, 753, 700, 640, 617, 505 cm⁻¹. EM (ES): 717 [2M+Na]⁺, 370 [M+Na]⁺, 348 [M+1]⁺ (100%). Anal. calcd para C₂₂H₂₁NOS: C, 76.04; H, 6.09; N, 4.03; S, 9.23. Encontrado: C, 75.86; H, 5.88; N, 4.10; S, 8.95.

2.6.5. Procedimiento general para la síntesis de sulfonamidas, **22** y **23**.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de amina **20/21** en CH₂Cl₂ (3 mL/mmol) a 0 °C se adicionaron 2.7-3.5 equiv de Et₃N y 1.3-3.0 equiv del cloruro de sulfonilo correspondiente. La reacción se dejó agitar y calentar hasta temperatura ambiente y se siguió por cromatografía en capa fina. Posteriormente se hidrolizó con disolución concentrada de K₂CO₃:H₂O (1:1) (15 mL/mmol) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó disolvente a presión reducida para obtener un crudo de reacción, que tras cromatografía en columna permitió obtener el producto completamente puro.

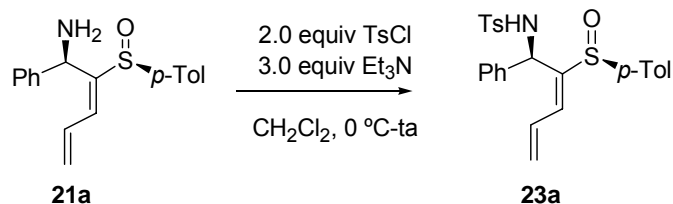
2.6.5.1. Síntesis de (+)-*N*-{[(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il]}-*p*-tolilsulfonamida, **22a**.



A partir de la amina **20a** (612 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv), TsCl (785 mg, 4.1 mmol, 2.0 equiv) y Et₃N (0.95 mL, 6.8 mmol, 3.3 equiv), siguiendo el procedimiento general (24 h) y tras cromatografía en columna (CH₂Cl₂-20% EtOAc:CH₂Cl₂), se obtuvo el producto **22a** como un sólido blanco (847 mg, 91%).

Datos de **22a**: *R*_f 0.28 (10% Et₂O:CH₂Cl₂). P.f.: 155 °C. $[\alpha]_D^{20} +22.2$ (*c* = 0.93). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz)-COSY δ 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.42 (m, 1 H, H-5), 5.45 (m, 1 H, H-5), 5.74 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 6.19 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, NH), 6.35 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 0.7 Hz, H-3), 6.62 (ddd, 1 H, *J* = 17.1, 11.1, 9.9 Hz, H-4), 7.07 (m, 2 H, Ar-H), 7.10-7.19 (m, 7 H, Ar-H), 7.27 (dt, 2 H, *J* = 8.2, 1.7 Hz, Ar-H), 7.55 (dt, 2 H, *J* = 8.4, 1.7 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz)-HSQC δ 21.4 (Me *p*-Tol), 21.5 (Me *p*-Tol), 56.1 (C-1), 126.1 (2 C), 126.2, 126.8 (2 C), 127.2 (2 C), 127.8, 128.6 (2 C), 129.4 (2 C), 129.7, 129.9 (2 C), 133.3, 137.6, 137.8, 138.9, 142.2, 143.2, 143.7. IR (KBr): 3300, 3130, 3084, 3059, 3029, 2922, 2866, 1597, 1493, 1452, 1332, 1304, 1160, 1086, 1046, 931, 811, 753, 698, 666 cm⁻¹. MS (ES): 925 [2M+Na]⁺, 474 [M+Na]⁺ (100%), 452 [M+1]⁺. Anal. calcd para C₂₅H₂₅NO₃S₂: C, 66.49; H, 5.58; N, 3.10; S, 14.20. Encontrado: C, 66.31; H, 5.68; N, 3.11; S, 13.98.

2.6.5.2. Síntesis de (-)-*N*-{[(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il]}-*p*-tolilsulfonamida, **23a**.

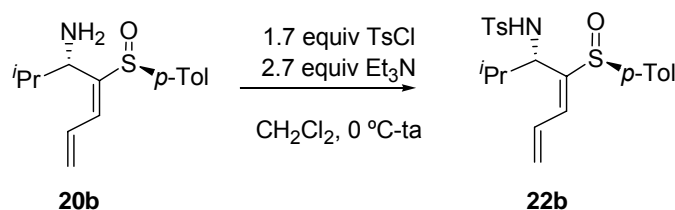


A partir de la amina **21a** (21 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv), TsCl (27 mg, 0.14 mmol, 2.0 equiv) y Et₃N (30 μL, 0.21 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (24 h) y tras cromatografía en columna (10-40% EtOAc:Hex), se obtuvo el producto **23a** como un aceite incoloro (19 mg, 60%).

Datos de **23a**: *R*_f 0.41 (10% Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} -38.4$ (*c* = 0.84). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.25 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.48 (d, 1 H, *J* = 10.0 Hz, H-5 *cis*), 5.56 (dd, 1 H, *J* = 16.6, 0.7 Hz, H-5 *trans*), 5.70 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 6.48 (ddd, 1 H, *J* = 16.6, 11.0, 10.0 Hz,

H-4), 6.59 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 6.73 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 6.89-7.03 (m, 7 H, Ar-H), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.23 (d, 2 H, $J = 9.3$ Hz, Ar-H), 7.69 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-DEPT δ 21.2 (Me *p*-Tol), 21.5 (Me *p*-Tol), 55.8 (C-1), 124.4 (2 C), 126.1 (2 C), 126.7, 127.0 (C-5), 127.3 (2 C), 128.0 (2 C), 129.4, 129.5 (4 C), 134.8, 136.8, 137.6, 138.2, 143.3, 141.9, 143.4. IR (película): 3270, 3090, 3059, 2922, 2866, 1596, 1493, 1451, 1334, 1161, 1086, 909, 812, 751, 666 cm^{-1} . MS (ES): 925 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 474 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 452 $[\text{M}+1]^+$.

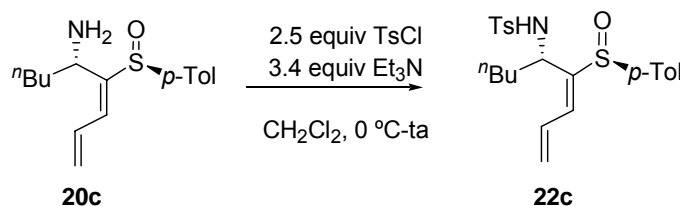
2.6.5.3. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, **22b**.



A partir de la amina **20b** (27 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), TsCl (33 mg, 0.20 mmol, 1.7 equiv) y Et_3N (38 μL , 0.3 mmol, 2.7 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) y tras cromatografía en columna (10-30% EtOAc :Hex), se obtuvo el producto **22b** como un aceite incoloro (40 mg, 94%).

Datos de **22b**: R_f 0.15 (30% EtOAc :Hex). $[\alpha]_D^{20} +73.5$ ($c = 0.91$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.80 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 1.02 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 2.07 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.27 (t, 1 H, $J = 9.5$ Hz, H-1), 5.29 (ddd, 1 H, $J = 16.6, 1.5, 0.8$ Hz, H-5 *trans*), 5.40 (dt, 1 H, $J = 10.0, 0.7$ Hz, H-5 *cis*), 5.89 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 5.99 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NH), 6.56 (ddd, 1 H, $J = 16.5, 10.7, 10.2$ Hz, H-4), 7.15-7.21 (m, 4 H, Ar-H), 7.27 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H), 7.58 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.6, 19.8, 21.5 (2 C), 32.3, 60.2, 124.9, 126.6 (2 C), 127.1 (2 C), 129.3 (2 C), 129.8, 129.9 (2 C), 132.9, 138.2, 139.0, 142.6, 142.8, 143.0. IR (película): 3250, 3185, 2964, 2926, 2867, 1597, 1493, 1446, 1330, 1302, 1161, 1091, 1079, 1039, 1014, 925, 812, 754, 666 cm^{-1} . MS (ES): 857 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 440 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 418 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

2.6.5.4. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-butil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, **22c**.

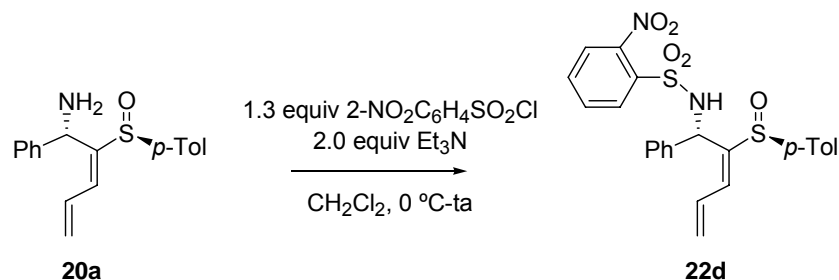


A partir de la amina **20c** (203 mg, 0.73 mmol, 1.0 equiv), TsCl (349 mg, 1.83 mmol, 2.5 equiv) y Et_3N (0.35 mL, 2.48 mmol, 3.4 equiv), siguiendo el procedimiento general (24 h) y tras

cromatografía en columna (10-50% EtOAc:Hex), se obtuvo el producto **22c** como un aceite incoloro (158 mg, 50%), junto con otra fracción de producto de partida sin reaccionar (26 mg, 13%).

Datos de **22c**: R_f 0.25 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ +75.0 (c = 0.74). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.72 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, Me ^nBu), 0.98-1.26 (m, 4 H, $\text{CH}_2 \times 2$ ^nBu), 1.42-1.55 (m, 2 H, CH_2 ^nBu), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.49 (q, 1 H, J = 7.6 Hz, H-1), 5.35 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, NH), 5.43 (m, 2 H, H-5 *cis* + H-5 *trans*), 6.27 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-3), 6.54 (ddd, 1 H, J = 16.3, 11.0 Hz, H-4), 7.21 (m, 4 H, Ar-H), 7.34 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H), 7.59 (dt, 2 H, J = 8.5, 1.7 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 13.7 (Me ^nBu), 21.5 (Me *p*-Tol), 21.9 (Me *p*-Tol), 27.9 ($\text{CH}_2 \times 2$ ^nBu), 35.7 (CH_2 ^nBu), 53.1 (C-1), 125.2, 126.3 (2 C), 127.1 (2 C), 129.4 (2 C), 129.5, 130.0 (2 C), 132.0, 137.7, 139.5, 142.4, 143.2, 144.3. IR (película): 3500, 3300, 2955, 2926, 2867, 1594, 1491, 1441, 1429, 1332, 1162, 1094, 1038, 811 cm^{-1} . MS (ES): 454 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 432 $[\text{M}+1]^+$.

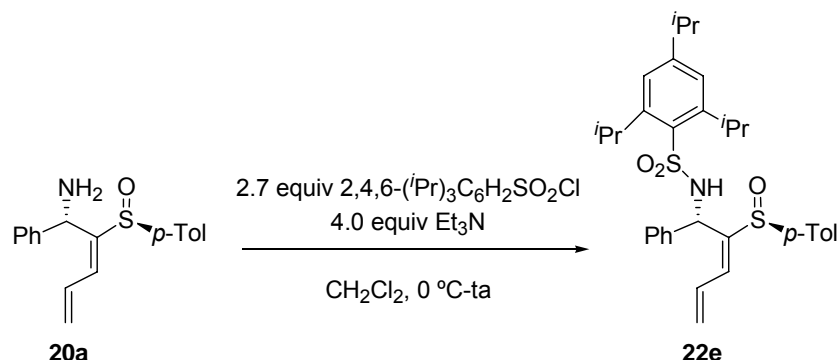
2.6.5.5. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}2-nitrofenilsulfonamida, **22d**.



A partir de la amina **20a** (78 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv), cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (76 mg, 0.34 mmol, 1.3 equiv) y Et_3N (0.07 mL, 0.52 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (24 h) y tras cromatografía en columna (10-60% EtOAc:Hex), se obtuvo el producto **22d** como un aceite incoloro (94 mg, 74%).

Datos de **22d**: R_f 0.25 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ +19.5 (c = 1.10). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.49 (d, 1 H, J = 9.8 Hz, H-5 *cis*), 5.53 (d, 1 H, J = 15.6 Hz, H-5 *trans*), 5.84 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H-1/NH), 6.64 (ddd, 1 H, J = 15.7, 11.3, 9.8 Hz, H-4), 6.67 (d, 1 H, J = 10.8 Hz, H-3), 6.96 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, H-1/NH), 7.03-7.08 (m, 5 H, Ar-H), 7.14 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.32 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.55 (td, 1 H, J = 7.8, 1.2 Hz, Ar-H), 7.60 (td, 1 H, J = 7.6, 1.5 Hz, Ar-H), 7.78 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.2 Hz, Ar-H), 7.81 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.2 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.3 (Me *p*-Tol), 56.1 (C-1), 125.0, 125.3 (2 C), 126.8, 126.9 (2 C), 127.7, 128.4 (2 C), 129.6, 129.8 (2 C), 130.8, 132.5, 133.2, 134.2, 134.3, 137.4, 139.0, 141.8, 143.4, 147.4. IR (película): 3435, 3088, 2923, 1540, 1451, 1355, 1168, 1051, 742, 700, 591 cm^{-1} . EM (ES): 987 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 483 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

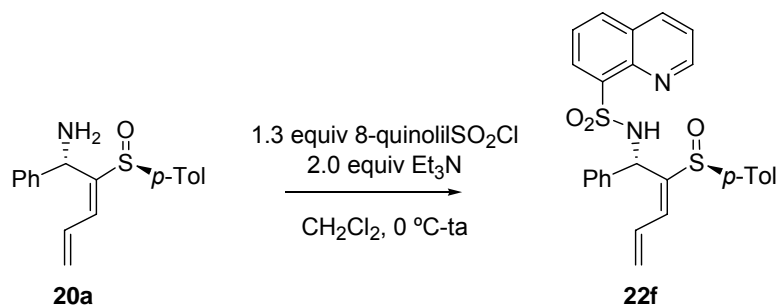
2.6.5.6. Síntesis de (+)-2,4,6-triisopropil-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}fenilsulfonamida, **22e**.



A partir de la amina **20a** (74 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv), cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (204 mg, 0.67 mmol, 2.7 equiv) y Et₃N (0.14 mL, 1.0 mmol, 4.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (48 h) y tras cromatografía en columna (10-40% EtOAc:Hex), se obtuvo el producto **22e** como un aceite incoloro (72 mg, 51%).

Datos de **22e**: *R*_f 0.28 (30% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +14.1 (*c* = 0.59). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.13 (t, 12 H, *J* = 6.8 Hz, Me Ar \times 4), 1.22 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz, Me Ar \times 2), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.85 (m, 1 H, CH Ar), 3.95 (m, 2 H, CH Ar \times 2), 5.40 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 1.0 Hz, H-5 *cis*), 5.44 (dd, 1 H, *J* = 16.6, 1.0 Hz, H-5 *trans*), 5.85 (d, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H-1/NH), 6.14 (d, 1 H, *J* = 7.3, H-1/NH), 6.43 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, H-3), 6.55 (ddd, 1 H, *J* = 16.4, 11.0, 10.0 Hz, H-4), 6.99 (d, 2 H, *J* = 7.1 Hz, Ar-H), 7.05-7.12 (m, 5 H, Ar-H), 7.20 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.4, 23.6 (2 C), 24.7 (2 C), 24.8 (2 C), 29.8 (2 C), 34.1, 56.1, 123.5 (2 C), 125.9, 126.3 (2 C), 127.0 (2 C), 127.7, 128.4 (2 C), 129.5, 129.9 (3 C), 132.8, 133.9, 138.0, 139.2, 142.1, 144.4, 149.7, 152.6. IR (película): 3435, 2959, 2927, 1629, 1455, 1324, 1153, 1040, 667 cm⁻¹. EM (ES): 1149 [2M+Na]⁺, 564 [M+1]⁺ (100%).

2.6.5.7. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}-8-quinolilsulfonamida, **22f**.

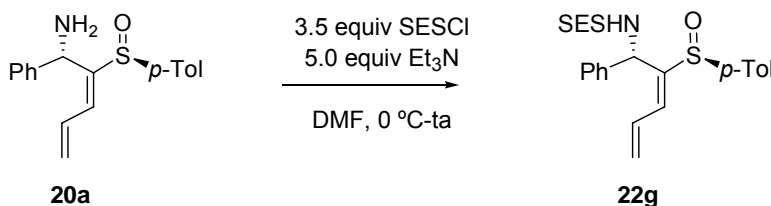


A partir de la amina **20a** (97 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv), cloruro de 8-quinolilsulfonilo (96 mg, 0.42 mmol, 1.3 equiv) y Et₃N (0.09 mL, 0.65 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento

general (4 h) y tras cromatografía en columna (5-40% EtOAc:CH₂Cl₂), se obtuvo el producto **22f** como un sólido blanco (104 mg, 65%).

Datos de **22f**: R_f 0.22 (60% EtOAc:Hex). P.f.: 195 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +94.4 (c = 0.75). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.28 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.35 (m, 1 H, H-5 *cis*), 5.40 (m, 1 H, H-5 *trans*), 5.68 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H-1), 6.57 (ddd, 1 H, J = 11.2, 9.3, H-4), 6.60 (d, 1 H, J = 11.0 Hz, H-3), 6.80-6.84 (m, 4 H, 3 Ar-H + NH), 6.88-6.91 (m, 1 H, Ar-H), 7.00 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.13 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.45-7.53 (m, 3 H, Ar-H), 7.93 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.5 Hz, Ar-H), 8.17 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H), 8.22 (dd, 1 H, J = 7.3, 1.5 Hz, Ar-H), 8.90 (dd, 1 H, J = 4.4, 1.7 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 56.1, 122.1, 125.3, 125.5 (2 C), 126.8 (2 C), 127.3, 127.9 (2 C), 128.6, 129.5 (2 C), 129.9, 130.4, 132.4, 133.1, 136.6, 136.7, 137.6, 139.8, 141.4, 142.9, 144.5, 151.0 (2 C). IR (KBr): 3435, 3059, 2923, 1610, 1493, 1333, 1166, 1146, 1082, 1049, 790, 701 cm⁻¹. EM (ES): 511 [M+Na]⁺, 489 [M+1]⁺ (100%). Anal. calcd para C₂₇H₂₄N₂O₃S₂: C, 66.37; H, 4.95; N, 5.73; S, 13.12. Encontrado: C, 66.09; H, 5.20; N, 5.65; S, 12.98.

2.6.5.8. Síntesis de (–)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il)-2-(trimetilsilil)etanosulfonamida, **22g**.



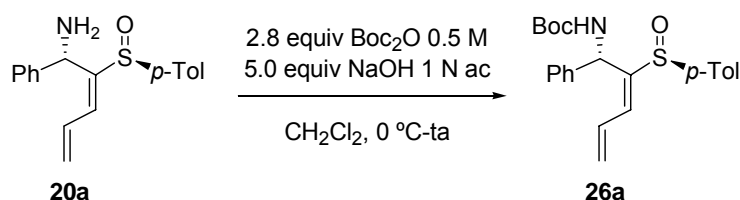
Sobre una disolución de 1.0 equiv amina **20a** (34 mg, 0.11 mmol) en DMF (0.34 mL) a 0 °C se añadió Et₃N (80 μ L, 0.57 mmol, 5.0 equiv) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etanosulfonilo (80 mg, 0.40 mmol, 3.5 equiv). Se agitó la mezcla de reacción de 0 °C a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida seguida por cromatografía de capa fina (1 día). Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se filtró por gel (3 g/mmol) lavando con CH₂Cl₂ (10 mL/mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10-80% EtOAc:Hex) para obtener **22g** como un aceite incoloro (12 mg, 23%).

Datos de **22g**: R_f 0.28 (30% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ –33.1 (c = 0.45). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ –0.07 (s, 9 H, Me SES), 0.87 (m, 2 H, CH₂ SES), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.72 (m, 2 H, CH₂ SES), 5.50 (dm, 1 H, J = 9.2 Hz, H-5 *cis*), 5.53 (dm, 1 H, J = 15.1 Hz, H-5 *trans*), 5.76 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.92 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.58 (m, 2 H, H-3 + H-4), 7.28 (m, 7 H, Ar-H), 7.44 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ –2.04 (3 C), 10.3, 21.5, 50.1, 55.4, 125.4 (2 C), 127.0 (3 C), 128.0, 128.8 (2 C), 129.8, 130.1 (2 C), 134.4, 138.9, 139.0, 142.1, 145.0. IR (película): 3256, 3056, 3026, 2056, 2026, 2953, 1651, 1596, 1492, 1451, 1417, 1323, 1251, 1143, 1082, 1048, 932, 894, 858, 842, 809, 755, 698 cm⁻¹. EM (ES): 945 [2M+Na]⁺, 484 [M+Na]⁺ (100%).

2.6.6. Procedimiento general de síntesis de *tert*-butil carbamatos, **26** y **27**.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de **20/21** en CH₂Cl₂ (20 mL/mmol) a 0 °C se añadió una disolución acuosa de NaOH 1 N (5-6 equiv) y una disolución 0.5 M de Boc₂O en CH₂Cl₂ (2.8-3.2 equiv), en fracciones secuenciales de 1-1.5 equivalentes. Se agitó la mezcla de reacción de 0 °C a temperatura ambiente, enfriando de nuevo en cada adición, hasta la desaparición del producto de partida seguida por cromatografía de capa fina. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 × 10 mL/mmol). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaCl (10 mL/mmol), se secaron con Na₂SO₄ y tras evaporación del disolvente a vacío, se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en columna.

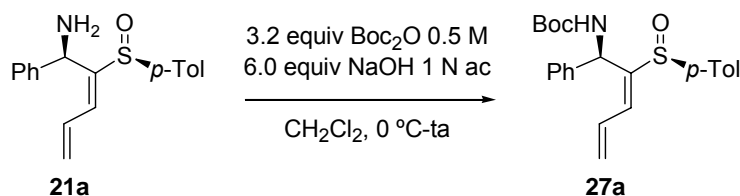
2.6.6.1. Síntesis del (+)-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}carbamato de *t*-butilo, **26a**.



A partir de la amina **20a** (77 mg, 0.26 mmol, 1 equiv), NaOH 1 N (0.5 + 0.5 + 0.3 mL) y Boc₂O 0.5 M (0.5 + 0.5 + 0.4 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día), se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en columna (10-40% EtOAc:Hex) para obtener **26a** como un aceite incoloro (70 mg, 68%).

Datos de **26a**: R_f 0.43 (60% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +50.8$ ($c = 0.9$). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.27 (s, 9 H, *t*Bu), 2.35 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.40 (dd, 1 H, $J = 10.0, 0.7$ Hz, H-5 *cis*), 5.54 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-5 *trans*), 5.61 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NH), 5.90 (d, 1 H, $J = 9.0$, H-1), 6.44 (ap dt, 1 H, $J = 16.6, 10.8, 10.5$ Hz, H-4), 6.83 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.18-7.25 (m, 7 H, Ar-H), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 21.3 (Me *p*-Tol), 28.1 (3 C, *t*Bu), 52.9 (C-1), 79.5 (C *t*Bu), 125.3 (2 C), 125.6 (C-5), 126.5, 127.3, 128.5 (3 C), 129.9 (3 C), 133.7 (C-3), 139.9, 140.2, 141.2, 144.7, 154.4 (C=O). IR (película): 3271, 2976, 2926, 1709, 1493, 1452, 1366, 1245, 1167, 1081, 1048, 929, 754 cm⁻¹. MS (ES): 817 [2M+Na]⁺, 420 [M+Na]⁺, 398 [M+1]⁺ (100%).

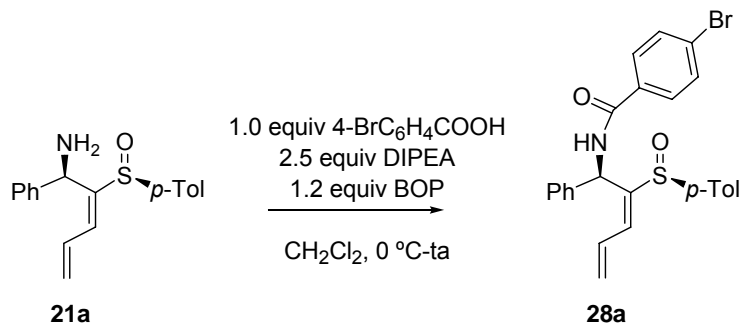
2.6.6.2. Síntesis de (+)-{(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}carbamato de *t*-butilo, **27a**.



A partir de la amina **21a** (38 mg, 0.13 mmol, 1 equiv), NaOH 1 N (0.3 + 0.3 + 0.2 mL) y Boc₂O 0.5 M (0.3 + 0.3 + 0.2 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día), se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en columna (10-40% EtOAc:Hex) para obtener **27a** como un sólido blanco (40 mg, 79%).

Datos de **27a**: R_f 0.28 (30% EtOAc:Hex). P.f.: 155 °C. $[\alpha]_D^{20} = +181.6$ ($c = 0.64$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.35 (s, 9 H, ^tBu), 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.22 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 5.43 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-5 *cis*), 5.60 (d, 1 H, $J = 16.6$ Hz, H-5 *trans*), 5.93 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 6.51 (ddd, 1 H, $J = 16.6, 10.6$ Hz, H-4), 7.03 (d, 3 H, $J = 10.9$ Hz, Ar-H + H-3), 7.15 (d, 5 H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.38 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.3 (Me *p*-Tol), 28.2 (3 C), 51.2 (C-1), 79.8, 125.4 (2 C), 125.7, 126.1 (2 C), 127.1, 128.3 (2 C), 129.8 (2 C), 129.9, 133.5, 138.7, 139.3, 141.6, 145.3, 154.6 (C=O). IR (KBr): 3427, 3337, 3020, 2973, 2920, 1709, 1629, 1508, 1491, 1450, 1365, 1282, 1249, 1170, 1082, 1049, 981, 937, 806 cm⁻¹. EM (ES): 817 [2M+Na]⁺ (100%), 420 [M+Na]⁺. Anal. calcd para C₂₃H₂₇NO₃S: C, 69.49; H, 6.85; N, 3.52; S, 8.07. Encontrado: C, 69.71; H, 6.67; N, 3.76; S, 7.93.

2.6.7. Síntesis de (+)-*N*-{(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}4-bromobenzamida, **28a**.



Sobre una disolución de 1.0 equiv amina **21a** (18 mg, 0.06 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL) a 0 °C se añadió ácido 4-bromobenzoico (13 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), diisopropiletilamina (27 μ L, 0.15 mmol, 2.5 equiv) y BOP (32 mg, 0.073 mmol, 1.2 equiv). Se agitó la mezcla de reacción de 0 °C a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida seguida por cromatografía en capa fina (17 h). Se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL/mmol), se lavó con disolución de H₃PO₄ 0.5 M (10 mL/mmol), con disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL/mmol) y NaCl (10 mL/mmol). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía en columna (10-15% EtOAc:Hex) para obtener **28a** como un sólido blanco (20 mg, 68%).

Datos de **28a**: R_f 0.17 (20% EtOAc:Hex x 2). P.f.: 138 °C. $[\alpha]_D^{20} = +97.9$ ($c = 0.29$). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.26 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.63 (dd, 1 H, $J = 9.9, 1.3$ Hz, H-5 *cis*), 5.77 (d, 1

H, $J = 16.3$ Hz, H-5 *trans*), 6.75 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-1), 6.84-7.07 (m, 8 H, Ar-H + H-4), 7.10 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 7.56 (dt, 2 H, $J = 8.4, 2.0$ Hz, Ar-H), 7.62 (dt, 2 H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, Ar-H), 8.10 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, NHCO). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.2 (Me *p*-Tol), 52.1 (C-1), 124.7 (2 C), 125.9 (2 C), 126.5, 127.0, 127.2, 128.2 (2 C), 128.8 (2 C), 129.6 (2 C), 129.8, 131.8 (2 C), 132.3, 136.2, 137.1, 138.4, 141.4, 142.7, 165.2 (C=O). IR (KBr): 3435, 3079, 3056, 3026, 3920, 1655, 1590, 1520, 1480, 1302, 1079, 1041, 1011, 752, 697 cm^{-1} . EM (ES): 981 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 502 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%). Anal. calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2\text{S}$: C, 62.50; H, 4.62; N, 2.92; S, 6.67. Encontrado: C, 62.80; H, 4.71; N, 3.20; S, 6.81.

2.6.8. Procedimientos generales de oxidación.

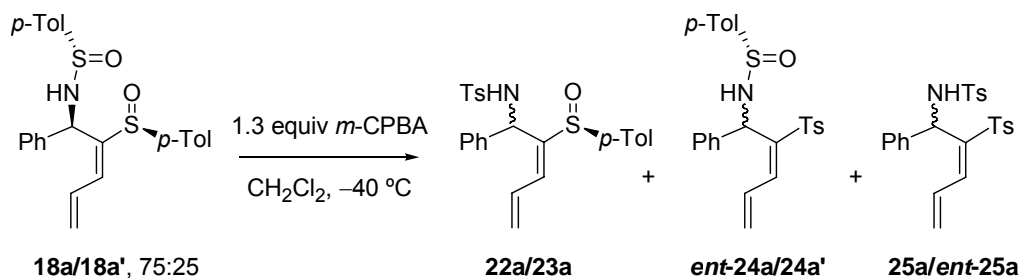
A (*m*-CPBA): Sobre una disolución de 1.0 equiv de sustrato en CH_2Cl_2 (8 mL/mmol) a -40 °C se añadió 1.3 equiv de *m*-CPBA seco, se dejó agitar sin subir la temperatura y se siguió por CCF (2 días). Se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 mL/mmol), disolución saturada de NaHCO_3 (2 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol). Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 y NaCl (10 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

B (MMPP): Sobre una disolución de 1.0 equiv de MMPP en MeOH (5 mL/mmol) a -40 °C se añadió 1.0 equiv de sustrato disuelto en MeOH (12 mL/mmol) y se dejó agitar sin subir la temperatura hasta observar desaparición del producto de partida por CCF (2 días). Se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 (10 mL/mmol) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

C (PhIO): Sobre una disolución de 1.0 equiv de sustrato en CH_3CN (3 mL/mmol) a 0 °C se añadió 10.0 equiv de H_2O y 1.0 equiv de PhIO⁸⁹ y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCF hasta observar desaparición del producto de partida (4 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se filtró por gel (3 g/mmol), lavando con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL/mmol). Posteriormente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

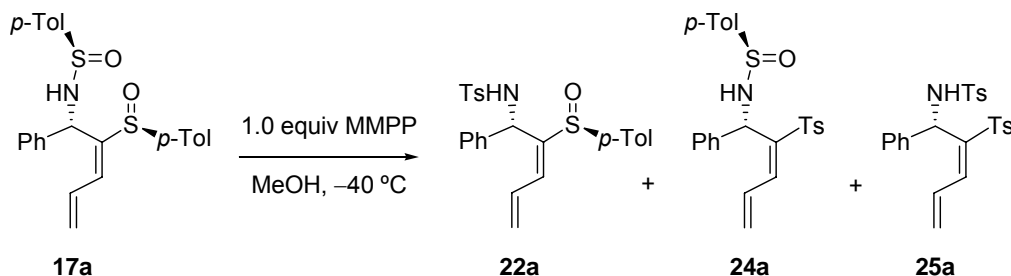
⁸⁹ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1973**, 5, 658-659.

2.6.8.1. Síntesis de *N*-{(1*RS*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}-*p*-tolilsulfonamida, 22a/23a, *N*-[(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonil)-2,4-pentadien-1-il](*S*)-*p*-tolilsulfinamida, *ent*-24a, *N*-[(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonil)-2,4-pentadien-1-il](*S*)-*p*-tolilsulfinamida, 24a' y *N*-[(1*RS*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonil)-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, 25a/*ent*-25a.



A partir de una mezcla 75:25 de sulfinamidas **18a/18a'** (17 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (9 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv), siguiendo el procedimiento general **A** (42 h) y tras cromatografía en columna (30% Et_2O :Hex- Et_2O), se aisló una mezcla de productos monooxidados **22a/23a** y **ent-24a/24a'** en relación 1:1 (11 mg, 63%, aceite incoloro), otra fracción correspondiente al producto sobreoxidado **25a/ent-25a** (2 mg, 11%, aceite incoloro) y producto de partida sin reaccionar **18a/18a'** (1 mg, 23%). Los datos de los productos puros están indicados en los siguientes apartados: **22a** (2.6.5.1.), **23a** (2.6.5.2.), **ent-24a** (2.6.8.3.), **25/ent-25a** (2.6.8.6.).

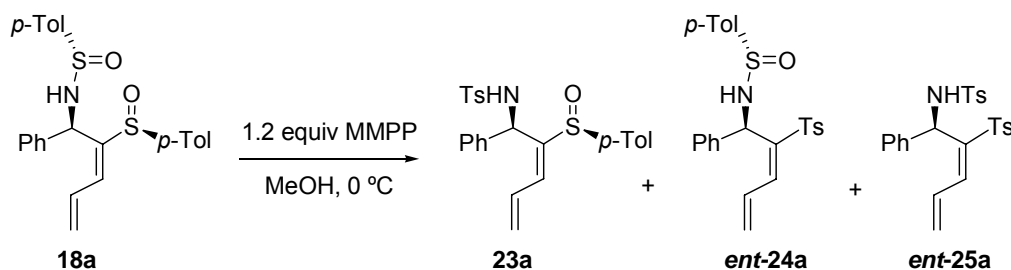
2.6.8.2. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}-*p*-tolilsulfonamida, 22a, (+)-*N*-[(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonil)-2,4-pentadien-1-il](*R*)-*p*-tolilsulfinamida, 24a, y (+)-*N*-[(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonil)-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, 25a.



A partir de la sulfinamida **17a** (11 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) y MMPP (15 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el procedimiento general **B** (2 días) y tras cromatografía en columna (30% Et_2O :Hex- Et_2O), se aisló la sulfinamida **22a** (2 mg, 15%, aceite incoloro), sulfonil dieno **24a** (6 mg, 50%, aceite incoloro), producto sobreoxidado **25a** (2 mg, 15%, aceite incoloro) y producto de partida sin reaccionar (2 mg, 20%).

Los datos correspondientes a los productos **22a**, **ent-24a** y **ent-25a** se caracterizaron completamente en los procesos descritos en las secciones 2.6.5.1., 2.6.8.3. y 2.6.8.6., respectivamente. Adicionalmente se midió la rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$ **24a**: +14.4 ($c = 0.14$) y $[\alpha]_D^{20}$ **25a**: +126.0 ($c = 0.05$).

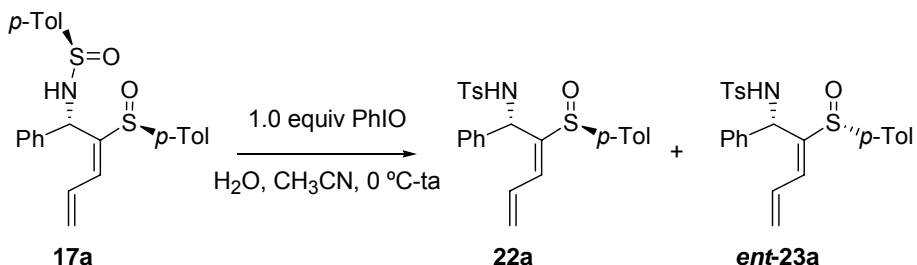
2.6.8.3. Síntesis de (-)-*N*-[(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, **23a, (-)-*N*-[(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonyl)-2,4-pentadien-1-il](*S*)-*p*-tolilsulfinamida, **ent-24a**, y (-)-*N*-[(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonyl)-2,4-pentadien-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, **ent-25a**.**



A partir de la sulfinamida **18a** (17 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y MMPP (31 mg, 0.05 mmol, 1.3 equiv), siguiendo el procedimiento general **B** (30 min) y tras cromatografía en columna (30% Et₂O:Hex-Et₂O), se aisló la sulfinamida **23a** (2 mg, 15%, aceite incoloro), sulfonyl dieno **ent-24a** (9 mg, 47%, aceite incoloro), producto sobreoxidado **ent-25a** (4 mg, 20%, aceite incoloro) y producto de partida sin reaccionar **18a** (4 mg, 22%). Los datos correspondientes a los productos **23a** y **ent-25a** están descritos en las secciones 2.6.5.2. y 2.6.8.6., respectivamente.

A continuación se detallan los datos de **ent-24a**: R_f 0.12 (5% Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ -40.0 ($c = 0.26$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.31 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.52 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H-1/NH), 5.70 (dd, 1 H, $J = 9.9, 0.9$ Hz, H-5 *cis*), 5.71 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H-1/NH), 5.81 (d, 1 H, $J = 16.5$ Hz, H-5 *trans*), 6.72 (ddd, 1 H, $J = 16.7, 11.2, 9.9$ Hz, H-4), 7.00-7.11 (m, 7 H, Ar-H), 7.18 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.36 (dt, 2 H, $J = 8.4, 1.8$ Hz, Ar-H), 7.43 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.47 (dt, 2 H, $J = 8.2, 1.7$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.3 (Me *p*-Tol), 21.5 (Me *p*-Tol), 54.1 (C-1), 125.7 (2 C), 126.8 (2 C), 127.4, 127.7 (2 C), 128.2 (2 C), 129.4 (2 C), 129.5 (2 C), 129.7, 130.0, 137.8, 140.8 (2 C), 141.3, 141.5, 141.9, 143.8. IR (película): 3297, 3056, 3026, 2926, 1626, 1596, 1493, 1449, 1317, 1301, 1142, 1086, 1058, 812, 756, 697, 673 cm⁻¹. EM (ES): 925 [2M+Na]⁺ (100%), 474 [M+Na]⁺, 452 [M+1]⁺.

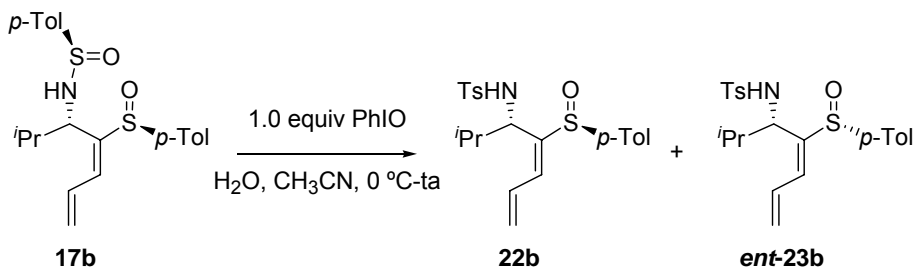
2.6.8.4. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, **22a, y (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-fenil-2-[(*R*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, *ent*-**23a**.**



A partir de la sulfinamida **17a** (21 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), PhIO (12 mg, 0.05 mmol, 1.1 equiv) y H₂O (9 μ L, 0.5 mmol, 10.0 equiv) siguiendo el procedimiento general **C** (4 h) y tras cromatografía en columna (20-80% Et₂O:Hex), se aisló **22a** (11 mg, 52%, aceite incoloro) y *ent*-**23a** (6 mg, 27%, aceite incoloro).

El producto **22a** está descrito en la 2.6.5.1, el producto *ent*-**23a** tiene datos idénticos a **23a** (2.6.5.2.), a excepción de la rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ *ent*-**23a** = +51.0 (*c* = 0.20).

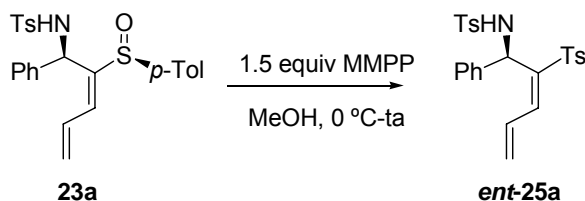
2.6.8.5. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, **22b, y *N*-{(1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-[(*R*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, *ent*-**23b**.**



A partir de la sulfinamida **17b** (16 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), PhIO (9 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y H₂O (7 μ L, 10.0 equiv) siguiendo el procedimiento general **C** (9 h) y tras cromatografía en columna (20-70% Et₂O:Hex), se aisló **22b** (4 mg, 26%, aceite incoloro) y *ent*-**23b** (1.5 mg, 9%, aceite incoloro). Los datos del producto **22b** están detallados en 2.6.5.3, a continuación se describen los de *ent*-**23b**.

Datos de *ent*-**23b**: *R_f* 0.24 (80% Et₂O:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.26 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.96 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.72 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.11 (t, 1 H, *J* = 10.1 Hz, H-1), 5.45 (m, 2 H, H-5 *cis* + H-5 *trans*), 6.33 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz, NH), 6.46 (m, 2 H, H-3 + H-4), 7.22 (m, 4 H, Ar-H), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.64 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H). EM (ES): 857 [2M+Na]⁺, 440 [M+Na]⁺ (100%), 418 [M+1]⁺.

2.6.8.6. Síntesis de (-)-*N*-[(1*R*,2*E*)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfonyl)-2,4-pentadien-1-il]*p*-tolilsulfonamida, *ent*-25a.



Sobre una disolución de sulfonamida **23a** (16 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (0.2 mL) a 0 °C se añadió MMPP (33 mg, 0.05 mmol, 1.5 equiv) y se agitó dejando que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Se siguió por cromatografía en capa fina hasta ver la desaparición del producto de partida (16 h). Se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL/mmol), se extrajo con EtOAc (10 mL/mmol x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10-50% EtOAc:Hex) para obtener ***ent*-25a** como un sólido blanco (8 mg, 49%).

Datos de ***ent*-25a**: *R*_f 0.29 (30% EtOAc:Hex). P.f.: 130 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -220.2 (*c* = 0.58). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.26 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 5.66 (dd, 1 H, *J* = 9.7, 0.8 Hz, H-5 *cis*), 5.71 (d, 1 H, *J* = 16.3 Hz, H-5 *trans*), 5.87 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-1/NH), 6.56 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-1/NH), 6.68 (ddd, 1 H, *J* = 16.4, 11.0, 10.0 Hz, H-4), 6.89 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 6.92-7.07 (m, 7 H, Ar-H), 7.16 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, H-3), 7.21 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.68 (dt, 2 H, *J* = 8.3, 1.9 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.4 (Me *p*-Tol), 21.5 (Me *p*-Tol), 53.6 (C-1), 126.2 (2 C), 127.1 (2 C), 127.2 (2 C), 127.3, 128.2 (2 C), 129.2 (3 C), 129.6 (2 C), 130.1, 135.9, 137.6, 138.0, 139.2, 141.6, 143.5, 143.6. IR (KBr): 3295, 3063, 3026, 2923, 1626, 1597, 1494, 1451, 1417, 1338, 1320, 1303, 1185, 1162, 1140, 1085, 1064, 987, 951, 813 cm⁻¹. EM (ES): 957 [2M+Na]⁺, 490 [M+Na]⁺ (100%).

Capítulo 3

APLICACIÓN DE AMINAS ALÍLICAS A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

3.1. INTRODUCCIÓN.

Los heterociclos nitrogenados no aromáticos han despertado un gran interés en los últimos años, tal y como lo demuestra la gran abundancia de publicaciones dedicadas a su preparación diastereoselectiva. Los dihidropirroles constituyen una clase interesante dentro de los ciclos de cinco eslabones, ya que son precursores directos de pirroles y pirrolidinas. En particular, el acceso de forma estereodivergente a pirrolidinas 2,5-*cis* y 2,5-*trans* desde un producto de partida común es una gran contribución desde el punto de vista sintético,⁹⁷ sobre todo dado el escaso número de aproximaciones a pirrolidinas 2,5-*trans* disustituidas.⁹⁸ Por otra parte, la síntesis de aziridinas se ha estudiado extensamente en los últimos años, no sólo por estar presentes en esqueletos de diferentes productos naturales, sino por su particular reactividad. Entre sus aplicaciones destacan la apertura regioselectiva para generar aminoderivados α -sustituídos o la expansión de anillo para la obtención de nuevos heterociclos.⁹⁹ Otro grupo interesante de heterociclos nitrogenados lo constituyen las piperidinas, uno de los más abundantes en el ámbito de la química médica, como lo evidencian las más de 12.000 estructuras evaluadas en estudios clínicos o preclínicos en la última década.¹⁰⁰

En este capítulo de la memoria se expondrán brevemente los antecedentes bibliográficos recientes referentes a la síntesis asimétrica de pirrolidinas, aziridinas y piperidinas, centrándonos especialmente en aquellas aproximaciones basadas en el empleo de *N*-sulfiniminas como inductores quirales. Seguidamente se expondrán los resultados logrados en esta tesis doctoral en la síntesis estereocontrolada de 2,5-dihidropirroles, aziridinas y tetrahidropiridinas, aprovechando una de estas metodologías en la síntesis de 1,4-aminoalcoholes (Esquema 3.1).

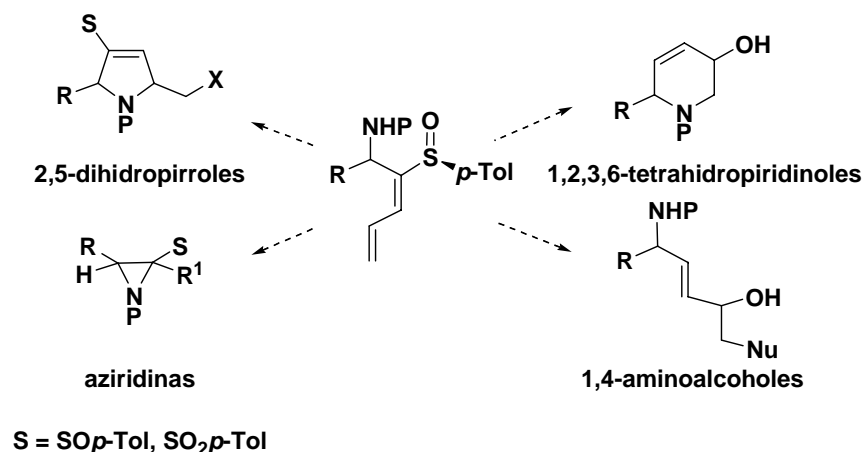
⁹⁷ (a) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201. (b) Davis, F. A.; Zhang, J.; Qiu, H.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1433-1436. (c) Hernández, J. L.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2349-2352.

⁹⁸ Revisión relativa a la síntesis de pirrolidinas 2,5-disustituidas: Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964.

⁹⁹ (a) Fürmeier, S.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 649-659. (b) Caldwell, J. J.; Craig, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2631-2634. (c) Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2693-2696.

¹⁰⁰ (a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246. (b) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681.

Esquema 3.1



3.2. ANTECEDENTES.

3.2.1. Síntesis estereocontrolada de pirrolidinas y derivados.

El esqueleto de pirrolidina quiral está presente en un gran número fármacos y productos naturales con actividad biológica.¹⁰¹ Además, se han empleado con éxito como auxiliares quirales en diferentes transformaciones¹⁰² y como ligandos quirales y organocatalizadores en síntesis asimétrica.¹⁰³ Todo esto ha provocado la aparición en los últimos años de numerosas aproximaciones sintéticas orientadas a la síntesis enantioenriquecida de este tipo de estructuras. Entre las diferentes estrategias presentes en la bibliografía, destaca la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con diferentes alquenos, para generar pirrolidinas altamente funcionalizadas con gran estereocontrol.¹⁰⁴ Un ejemplo recientemente publicado por el grupo de Carretero se muestra en el Esquema 3.2, donde la regioquímica del proceso está controlada principalmente por la sulfona del dipolarófilo **CY**. Tras el análisis de diferentes ligandos tipo fosfina, se encontró que en presencia de la bis-fosfina quiral descrita, se obtenían excelentes enantioselectividades, de forma general, para iminas aromáticas **CX**. Adicionalmente se llevó a cabo la desulfonilación de **CZa** en diferentes condiciones para obtener nuevas estructuras **DA-DC** sin epimerización.¹⁰⁵

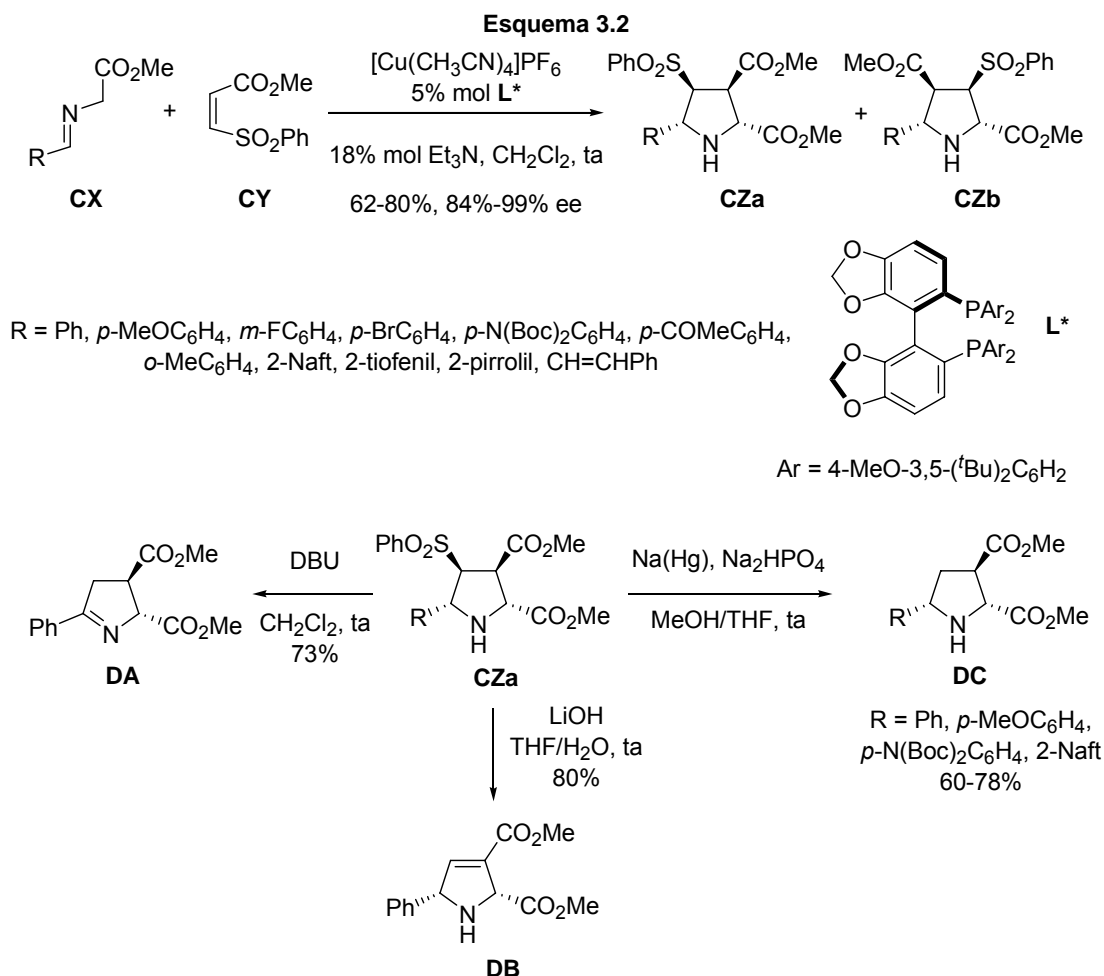
¹⁰¹ (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139-165. (b) Donohoe, T. J.; Sintim, H. O. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2003-2006. (c) Aurrecoechea, J.; Fernández, A.; Gorgojo, J.; Saornil, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7345-7362 y referencias citadas ahí.

¹⁰² (a) Corey, E. J.; Yuen, P. W.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 784-786. (b) Dieter, E.; Martin, K. *Synthesis* **1996**, 1403-1418.

¹⁰³ (a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569. (b) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548-557.

¹⁰⁴ (a) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887-2902. (b) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272-6276. (c) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484-4517.

¹⁰⁵ López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340-343.



Otras aproximaciones se han basado en procesos de descarboxilación oxidativa-iodación de aminoácidos,¹⁰⁶ reacciones de carboaminación catalizada por paladio,¹⁰⁷ ciclaciones de vinilsilanos¹⁰⁸ o de halo sulfonas,¹⁰⁹ reacciones de metátesis,¹¹⁰ carbolitiación de aminas homoalílicas,¹¹¹ ciclaciones radicalarias,^{101c,112} etc.

En estos últimos años los grupos de Kerr^{97a} y Borhan¹¹³ han publicado alternativas novedosas en la síntesis diastereoselectiva de pirrolidinas desde éteres de oxima y aziridinas, respectivamente. El primero basa su metodología en la ciclación intramolecular de éteres de oxima

¹⁰⁶ Boto, A.; Hernández, R.; de León, Y.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7796-7803.

¹⁰⁷ Nakhla, J. S.; Kampf, J. W.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2893-2901.

¹⁰⁸ Miura, K.; Hondo, T.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 385-388.

¹⁰⁹ Back, T. G.; Parvez, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9389-9393.

¹¹⁰ Cren, S.; Wilson, C.; Thomas, N. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3521-3523.

¹¹¹ Coldham, I.; Hufton, R.; Price, K. N.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J.; Vennall, G. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1523-1531.

^{101c} Aurrecoechea, J.; Fernández, A.; Gorgojo, J.; Saornil, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7345-7362.

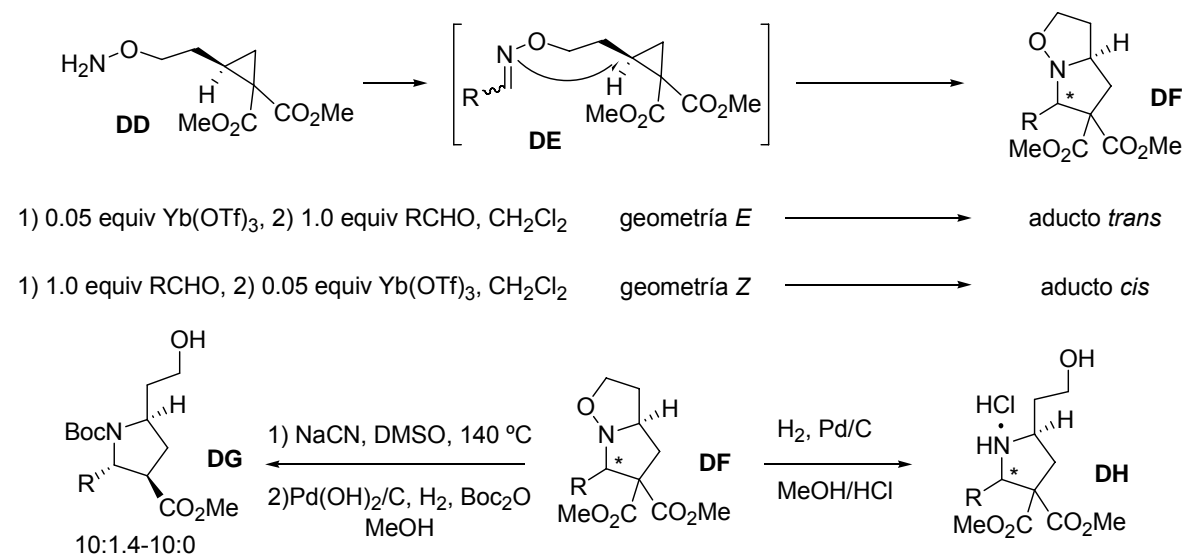
¹¹² Besev, M.; Engman, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3023-3025.

^{97a} Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201.

¹¹³ Schomaker, J. M.; Bhattacharjee, S.; Yan, J.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1996-2003.

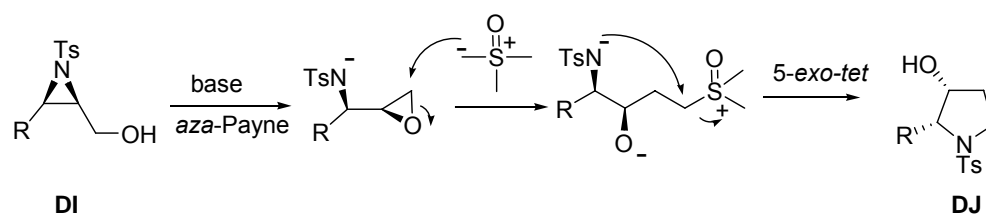
sobre ciclopropil diésteres catalizada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ para generar inicialmente las pirroloisoxazolidinas **DF** (Esquema 3.3). Se ha podido comprobar que por simple inversión en el orden de adición de sustrato y catalizador, es posible controlar el curso estereoquímico de la reacción, sintetizando el aducto 2,5-*cis* o 2,5-*trans* de forma estereodivergente desde un producto de partida común. Como se observa, el orden de adición determina la geometría del éter de oxima intermedio **DE**, responsable en última instancia de la estereoquímica del producto final. En un segundo paso, la hidrogenación de las isoxazolidinas **DF** conduce de forma eficaz a las correspondientes pirrolidinas **DH**. También se han podido preparar pirrolidinas con tres centros quirales **DG** en dos pasos por desalcoxycarbonilación diastereoselectiva seguida de hidrogenación en presencia de Boc_2O para evitar el proceso retro-Mannich. Es necesario resaltar el amplio espectro de aplicabilidad de este método, que puede llevarse a cabo con aldehídos aril, alquil y alquenil sustituidos, con dialdehídos y cetonas.

Esquema 3.3



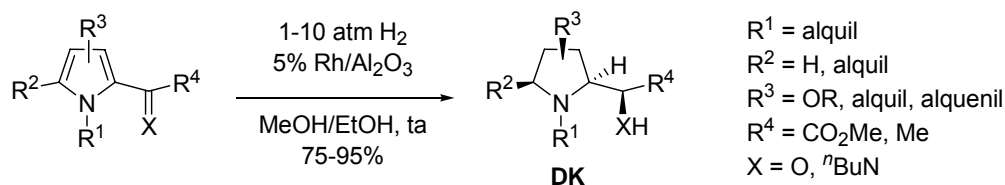
Por otra parte, el grupo de Borhan¹¹³ ha podido acceder a pirrolidinas altamente funcionalizadas desde aziridinoles **DI** mediante un reagrupamiento *aza*-Payne para generar epoxi aminas, que reaccionan con metiluro de dimetilsulfoxonio para producir finalmente la pirrolidina **DJ** a través de una ciclación 5-*exo-tet* por ataque nucleófilo de la sulfonamida (Esquema 3.4). El proceso puede llevarse a cabo en una o dos etapas desde la aziridina y se ha generalizado a la síntesis de pirrolidinas tri y tetrasustituidas con selectividad total.

Esquema 3.4



Asímismo, Frontier ha sintetizado pirrolidinas **DK** con hasta cuatro centros quirales por hidrogenación de pirroles altamente sustituidos catalizada por rodio.¹¹⁴ Se ha establecido que el proceso transcurre en dos etapas, donde la reducción del enlace carbonilo/imina ($\text{C}=\text{X}$) ocurre en primer lugar para generar el estereocentro que dirige la reducción del esqueleto de pirrol (Esquema 3.5).

Esquema 3.5



Recientemente, se han evaluado nuevas rutas de síntesis que implican la ciclación de aminas γ,δ -insaturadas, generalmente mediadas por metales como osmio,¹¹⁵ hierro,¹¹⁶ oro,¹¹⁷ cobre,¹¹⁸ paladio,¹¹⁹ etc. En el Esquema 3.6 se muestra la metodología desarrollada por Donohoe orientada a la síntesis de pirrolidinas 2,5-*cis*-disustituidas **DL-DÑ**, por ciclación oxidante de amino alcoholes insaturados mediada por osmio.¹¹⁵ Se ha observado una gran tendencia a la formación de pirrolidinas frente a tetrahidrofuranos en sustratos con posibilidad de formar ambos heterociclos (**DO**), evidenciándose una clara preferencia a la participación de enlaces N-Os frente a O-Os en el proceso.

¹¹⁴ Jiang, C.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4939-4942.

¹¹⁵ Donohoe, T. J.; Churchill, G. H.; Wheelhouse, K. M. P.; Glossop, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8025-8028.

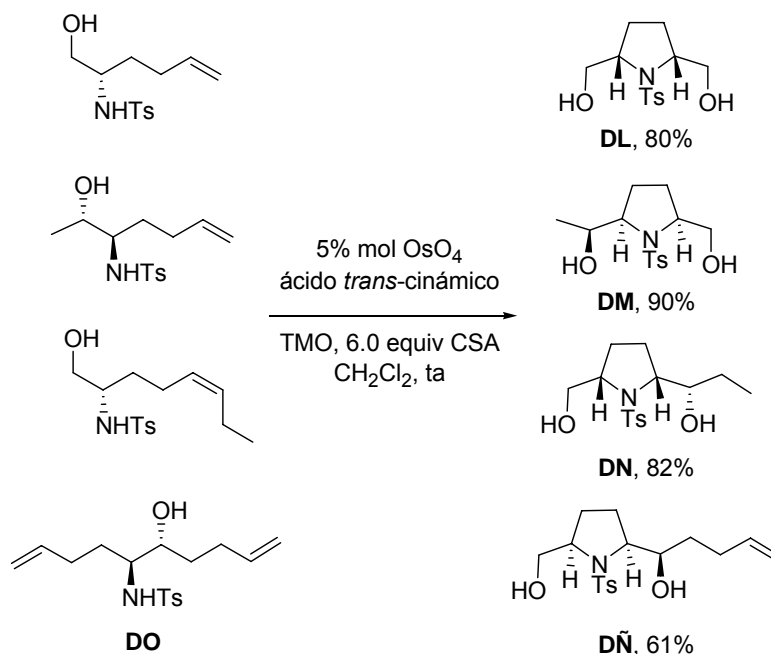
¹¹⁶ Komeyama, K.; Morimoto, T.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2938-2941.

¹¹⁷ LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2452-2453.

¹¹⁸ Sherman, E. S.; Fuller, P. H.; Kasi, D.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3896-3905.

¹¹⁹ Bertrand, M. B.; Neukom, J. D.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8851-8860.

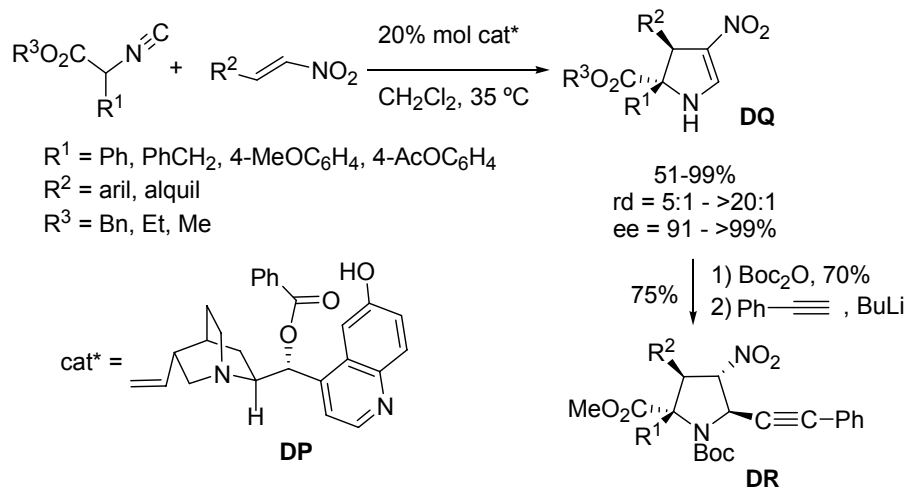
Esquema 3.6



Aunque se ha estudiado en menor extensión, la síntesis asimétrica de dihidropirroles (o pirrolinas) también ha despertado gran interés dentro de los ciclos nitrogenados de cinco miembros como precursores de pirroles y pirrolidinas o intermedios en la síntesis de productos naturales.¹²⁰ En lo relativo a la síntesis de 2,3-dihidropirroles (2-pirrolinas), el grupo de Gong ha realizado la primera cicloadición asimétrica catalítica de isocianoésteres y nitroolefinas empleando como catalizador el derivado de la Quinina **DP**, logrando extraordinarios resultados para un amplio número de sustratos. Además, se ha llevado a cabo la adición Michael de alquinil litios para obtener pirrolidinas **DR** con cuatro centros quirales, incluyendo uno cuaternario, con total estereocontrol.^{120a}

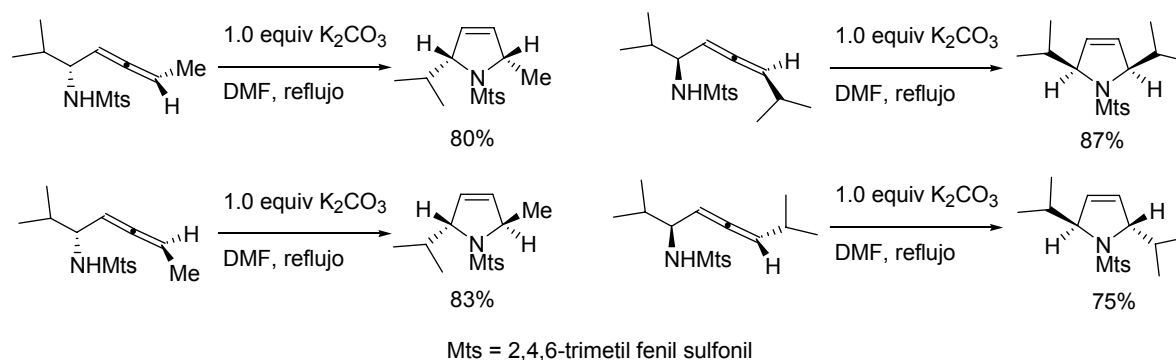
¹²⁰ Ejemplos recientes de síntesis y aplicaciones de 2,3-dihidropirroles: (a) Guo, C.; Xue, M.-X.; Zhu, M.-K.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414-3417. (b) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. Para 2,5-dihidropirroles ver: (c) Ohno, H.; Kadoh, Y.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 947-950. (d) Dieter, R. K.; Chen, N.; Gore, V. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8755-8760. (e) Ohno, H.; Anzai, M.; Toda, A.; Ohishi, S.; Fujii, N.; Tanaka, T.; Takemoto, Y.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4904-4914. (f) Green, M. P.; Prodger, J. C.; Sherlock, A. E.; Hayes, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3377-3379. (g) Breuil-Desvergnès, V.; Goré, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1939-1950. (h) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1567-1570. (i) Harwood, L. M.; Kitchen, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6603-6606. (j) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981-987.

Esquema 3.7



En cuanto a los 2,5-dihidropirroles (3-pirrolinas), las estrategias de síntesis diastereoselectiva se basan frecuentemente en la ciclación de α -alenil aminas,^{120d-g} en procesos de cicloadición^{120h-j} o en otros procesos catalizados por metales.¹²¹ En el Esquema 3.8 se describe un nuevo ejemplo publicado por el grupo de Ohno,^{120c} el cual permite preparar 2,5-dihidropirroles 2,5-disustituídos de manera estereoespecífica, donde la configuración del carbono asimétrico generado en el proceso viene determinado por la configuración del aleno de partida.

Esquema 3.8

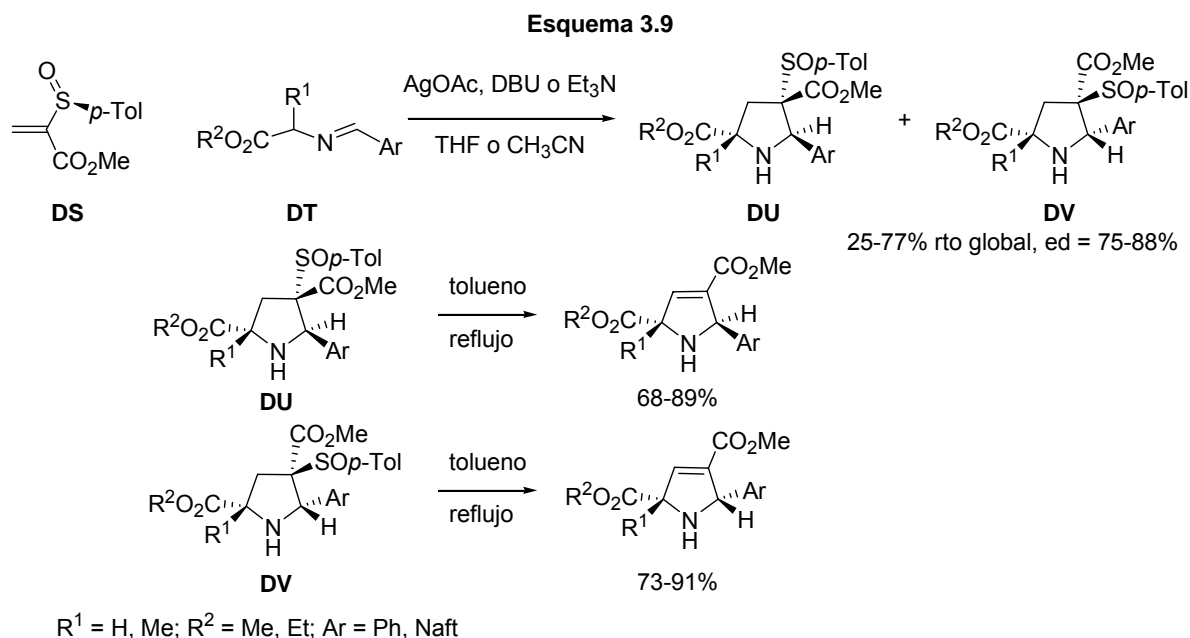


Por otra parte, el grupo de García Ruano sintetizó este tipo de estructuras por cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino *N*-metalados y el vinil sulfóxido **DS**. El grupo sulfinilo activa el

¹²⁰ (c) Ohno, H.; Kadoh, Y.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 947-950. (d) Dieter, R. K.; Chen, N.; Gore, V. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8755-8760. (e) Ohno, H.; Anzai, M.; Toda, A.; Ohishi, S.; Fujii, N.; Tanaka, T.; Takemoto, Y.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4904-4914. (f) Green, M. P.; Prodger, J. C.; Sherlock, A. E.; Hayes, C. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3377-3379. (g) Breuil-Desvergnès, V.; Goré, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1939-1950. (h) Bashiardes, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1567-1570. (i) Harwood, L. M.; Kitchen, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6603-6606. (j) García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 981-987.

¹²¹ Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6607-6620.

dipolarófilo y participa en el diastereocontrol del proceso, influenciado fuertemente por la naturaleza del disolvente y la temperatura.^{120j} Las correspondientes pirrolidinas **DU** y **DV** se trataron en tolueno a reflujo para obtener los 2,5-dihidropirroles por eliminación del grupo sulfinilo, con pequeñas fracciones de pirroles en alguno de los casos.



- Pirrolidinas desde *N*-sulfiniminas.

Es necesario resaltar los esfuerzos realizados en los últimos años por desarrollar nuevas aproximaciones sintéticas a pirrolidinas ópticamente puras con diversa funcionalización a partir de *N*-sulfiniminas. En concreto, se han preparado con éxito diferentes derivados desde α -amino aldehídos,¹²² δ -amino β -ceto α -diazó ésteres¹²³ o δ -amino β -ceto α -diazó fosfonatos.¹²⁴ En una reciente publicación, Davis describe la síntesis estereodivergente de 2,5-*cis* y 2,5-*trans* pirrolidinas disustituidas desde 3-oxopirrolidin 2-fosfonato **DX**, derivado de la *N*-sulfinimina **DW**. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de **DX** con benzaldehído produce la enona **DY**, la cual se reduce selectivamente en condiciones de Luche para obtener, tras hidrogenación, exclusivamente el aducto *cis* **EA** o mediante tratamiento con TFA/NaBH₃CN para obtener el diastereómero *trans* **EB**.

^{120j} García Ruano, J. L.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 981-987.

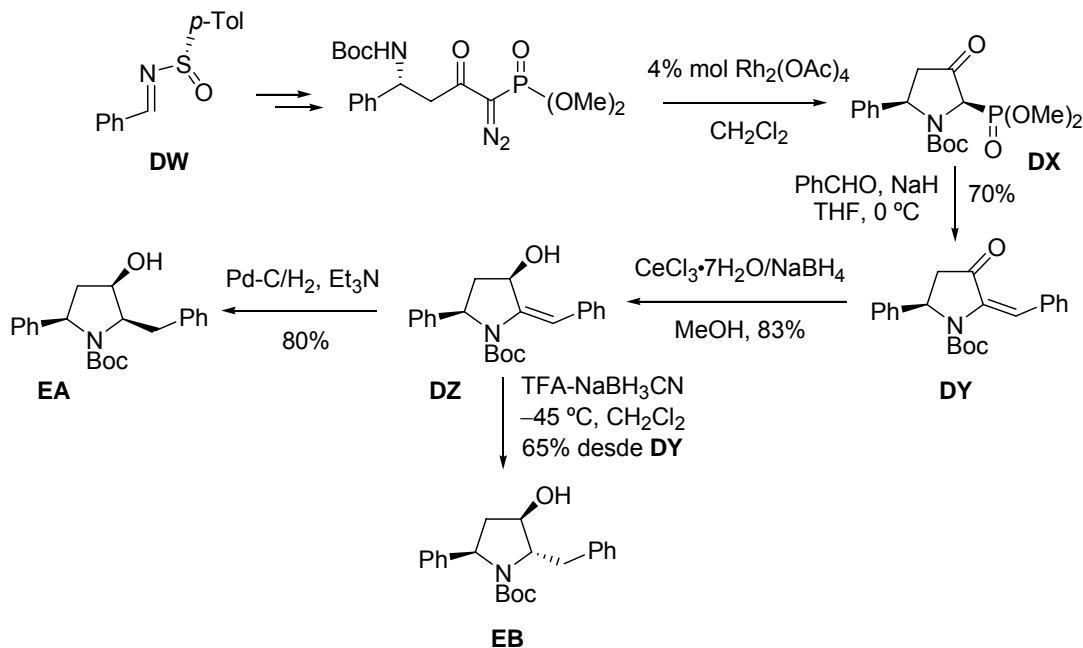
¹²² Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Chai, J.; Skucas, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2743-2746.

¹²³ (a) Dong, C.; Mo, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1971-1974. (b) Davis, F. A.; Fang, T.; Goswami, R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1599-1602. (c) Davis, F. A.; Deng, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5111-5115.

¹²⁴ Davis, F. A.; Xu, H.; Wu, Y.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2273-2276.

Esta ruta ha demostrado ser extensible a sulfiniminas alifáticas y ha servido de estrategia sintética para la preparación del alcaloide (+)-Preusina y análogos.¹²⁵

Esquema 3.10



Por otra parte, el grupo de DeGoey ha llevado a cabo la síntesis diastereoselectiva de A-315675, agente anti-gripal descubierto por Abbot, a partir de la sulfinimina **EC** (Esquema 3.11).¹²⁶ Uno de los pasos claves de esta ruta es la adición diastereoselectiva del sililoxi pirrol **ED** a la sulfinimina. Cabe destacar el hecho de que pirrolidinas 2,5-*trans* disustituidas como la presente en éste y otros productos con actividad biológica¹²⁷ han resultado especialmente difíciles de sintetizar de forma directa y eficiente.⁹⁸

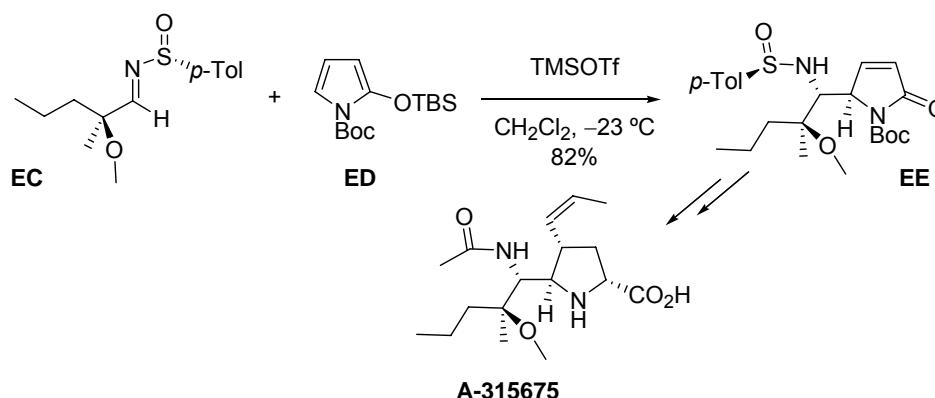
¹²⁵ Davis, F. A.; Zhang, J.; Qiu, H.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1433-1436.

¹²⁶ DeGoey, D. A.; Chen, H.-J.; Flosi, W. J.; Grampovnik, D. J.; Yeung, C. M.; Klein, L. L.; Kempf, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5445-5453.

¹²⁷ Pérez-Castorena, A.-L.; Arciniegas, A.; Alonso, R. P.; Villaseñor, J. L.; Romo de Vivar, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1288-1291.

⁹⁸ Revisión relativa a la síntesis de pirrolidinas 2,5-disustituidas: Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964.

Esquema 3.11



3.2.2. Síntesis asimétrica de aziridinas funcionalizadas.

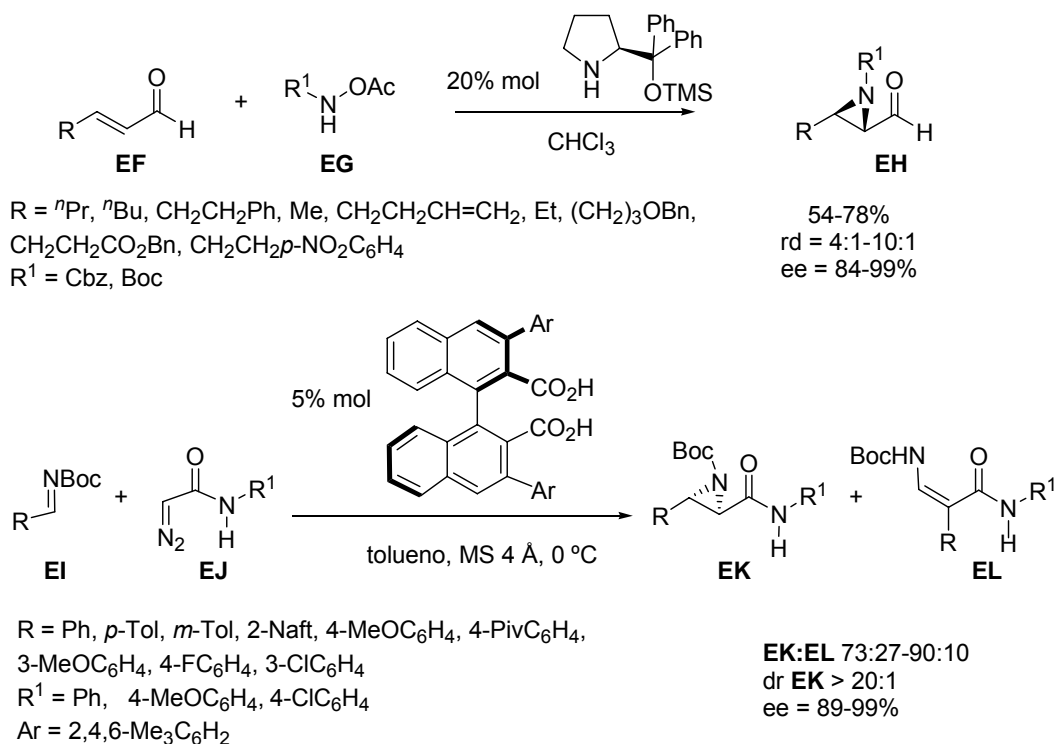
Las aziridinas enantiopuras son objetivos sintéticos atractivos por sí solas, debido a que a menudo presentan importantes aplicaciones y actividades biológicas.⁹⁹ Adicionalmente, este tipo de ciclos, conformacionalmente tensionados, han captado gran atención debido a la posibilidad de convertirlos de forma estereocontrolada en amino derivados α -sustituídos con diferente funcionalización (O, N, S, P, halógenos...) o en otros heterociclos.¹²⁸ La mayor parte de las estrategias desarrolladas para su preparación se fundamentan en reacciones de sustitución intramolecular de aminas o en diversas transformaciones sobre alquenos e iminas.¹²⁹ Entre los ejemplos recientes más relevantes se encuentran las aziridinaciones asimétricas organocatalizadas entre aldehídos α,β -insaturados EF e hidroxycarbamatos EG,^{129c} diazoacetamidas EJ e iminas EI^{129e} y olefinas electrodeficientes EM y aminimidas (Esquema 3.12).^{129f}

⁹⁹ (a) Fürmeier, S.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 649-659. (b) Caldwell, J. J.; Craig, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2631-2634. (c) Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2693-2696.

¹²⁸ (a) Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 194-206. (b) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701-2743. (c) Brichacek, M.; Lee, D.; Njardarson, J. T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5023-5026. (d) Kokotos, C. G.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2099-2102. (e) Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7185-7194. (f) Lee, H. K.; Im, J. H.; Jung, S. H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3321-3327.

¹²⁹ Para revisiones ver 128a y: (a) Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905-2920. (b) Bergmeier, S. C.; Reed, D. D. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Ch. 3: Three-membered ring systems. **2008**, 19, 70-91. See also: (c) Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Ríos, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 778-781. (d) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4457-4460. (e) Hashimoto, T.; Uchiyama, N.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14380-14381. (f) Shen, Y.-M.; Zhao, M.-X.; Xu, J.; Shi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8005-8008. Para síntesis y aplicaciones recientes de sulfinil aziridinas ver referencia 128d y: (g) Hodgson, D. M.; Kloesges, J.; Evans, B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2781-2783. (h) Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1707-1710 y referencias. (i) Arroyo, Y.; Meana, Á.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8525-8532. (j) Denolf, B.; Mangelinckx, S.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 187-190.

Esquema 3.12



- Aziridinas derivadas de *N*-sulfiniminas.

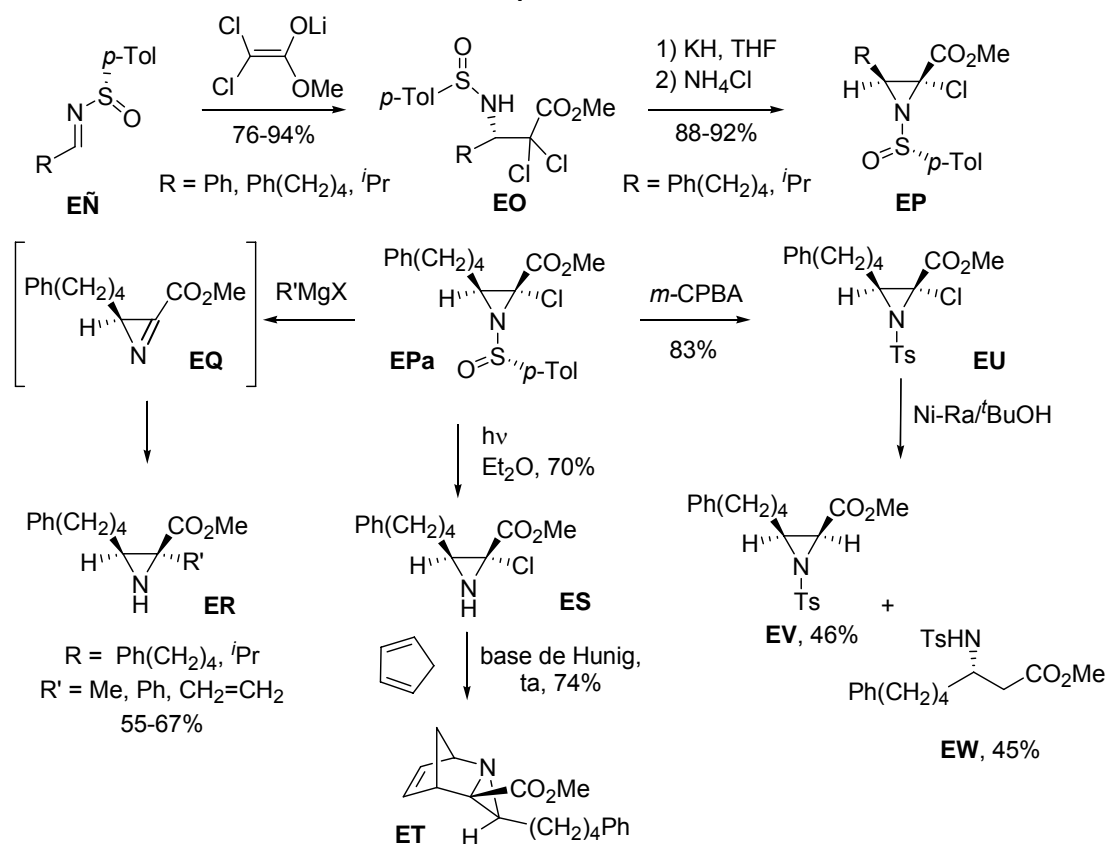
En la última década han surgido diversas publicaciones que ponen de relieve la utilidad de las *N*-sulfinil iminas como inductores quirales en la síntesis de aziridinas de forma asimétrica. Por una parte, el grupo de Davis ha investigado extensamente la preparación de aziridinas y 2*H*-azirin fosfonatos y carboxilatos por reacción aza-Darzens de α -halo enolatos de litio a *N*-sulfiniminas.^{129h,130} En el Esquema 3.13 se muestra uno de sus trabajos más recientes, donde se

^{129h} Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1707-1710.

¹³⁰ (a) Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2410-2419. (b) Davis, F. A.; Deng, J.; Zhang, Y.; Haltiwanger, R. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7135-7143.

ha examinado la reactividad de 2-cloro *N*-sulfinil aziridinas **EPa**, mediante oxidación con *m*-CPBA, seguida de deshalogenación con Ni-Ra, proceso que genera al mismo tiempo el amino éster **EW** y la aziridina **EV** estereoselectivamente. Se ha estudiado también la desulfinilación por adición de reactivos de Grignard para producir, de forma inesperada, nuevas aziridinas trisustituidas enantiopuras **ER** por adición del organometálico sobre la 2*H*-azirina generada *in situ*. No obstante, la desulfinilación quimioselectiva pudo llevarse a cabo mediante fotólisis para generar el α -halo α -amino éster estable **ES**. Finalmente, se efectuó la reacción Diels-Alder con ciclopentadieno en medio básico (a través de la 2*H*-azirina) con total estereocontrol.^{129h}

Esquema 3.13



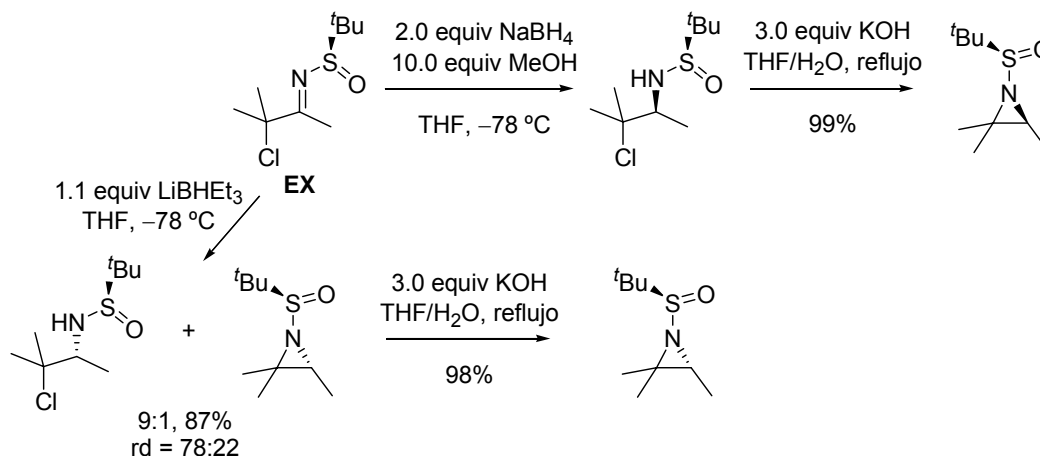
Al mismo tiempo, De Kimpe ha desarrollado una metodología de síntesis de aziridinas desde α -cloro sulfiniminas, en uno o dos pasos, con una etapa inicial de reducción del enlace imina¹³¹ o adición de magnesiano,^{129j} seguida de ciclación de la sulfinamida en medio básico. Es en el primer paso donde se genera el centro quiral y por tanto el que fija la diastereoselectividad del proceso. Un ejemplo representativo de este tipo se muestra en el Esquema 3.14.

^{129h} Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1707-1710.

¹³¹ Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3211-3217.

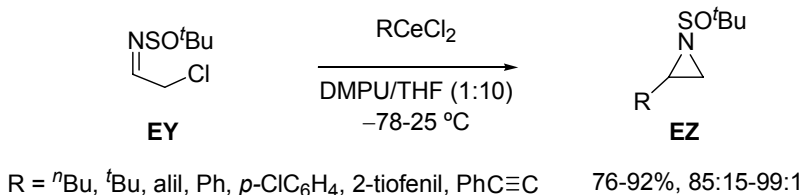
^{129j} Denolf, B.; Mangelinckx, S.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 187-190.

Esquema 3.14



Como método complementario a este último, el grupo de Hodgson ha investigado la adición de reactivos de organocerio a α -cloro *t*-butil sulfiniminas **EY**, para generar *N*-sulfinil aziridinas α -alquil, alil, alquínil y aril sustituidas **EZ**, logrando muy buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 3.15). Además, se ha realizado la oxidación del grupo sulfinilo empleando *m*-CPBA o TPAP/NMO o la desulfinilación con HI en THF.^{129g}

Esquema 3.15



Por último, entre otras estrategias útiles para la generación de *N*-sulfinil aziridinas también cabe destacar la adición diastereocontrolada de iluros de azufre y fósforo sobre *t*-butil sulfiniminas, como se comentará brevemente a continuación,^{132,128d} o el empleo de α -aminosulfuros.¹²⁹ⁱ

^{129g} Hodgson, D. M.; Kloesges, J.; Evans, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2781-2783.

¹³² (a) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.*, **2006**, 1833-1835. (b) García Ruano, J. L.; Fernández, I.; del Prado Catalina, M.; Alcudia Cruz, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3407-3414. (c) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6894-6898.

^{128d} Kokotos, C. G.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2099-2102.

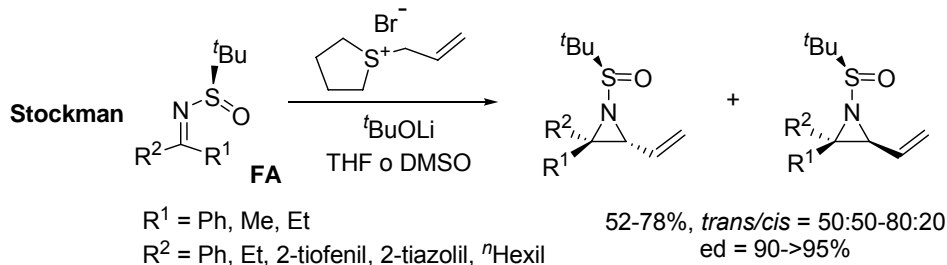
¹²⁹ⁱ Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8525-8532.

- Síntesis y aplicaciones de vinil aziridinas.

Las vinil aziridinas han demostrado ser intermediarios versátiles en la síntesis de productos nitrogenados naturales y no naturales.¹³³ Por otra parte, presentan aplicaciones interesantes, entre las que destacan las transposiciones de Claisen,¹³⁴ las reacciones S_N2' con organocupratos¹³⁵ y S_N2 para obtener aminoalcoholes y diaminas,¹³⁶ o diversas transformaciones para obtener nuevos heterociclos como di¹³⁷ y tetrahidropiridinas¹³⁸ y azepinas.¹³⁴ Sin embargo, son escasos los precedentes sintéticos en relación con sus análogos alquil y aril sustituidos, debido a problemas de regioselectividad y a su labilidad en medio ácido. Algunas de las rutas de síntesis más recientes se han basado en la ciclación de alil amino alcoholes,¹³⁹ en reacciones entre iluros e iminas¹⁴⁰ o en la aziridinación de sulfoniminas catalizada por ligandos quirales,¹⁴¹ sin embargo es difícil encontrar procesos generales para la obtención de vinil aziridinas ópticamente puras.

En este contexto, los grupos de Stockman^{132a,142} y Deng¹⁴³ han realizado un gran esfuerzo por generalizar la síntesis de *N*-sulfinil vinil aziridinas enantiopuras desde *N*-sulfoniminas por adición estereocontrolada de iluros de azufre o de telurio alílicos sobre *t*-butil sulfoniminas **FA-FC** (Esquema 3.16). Estos resultados son destacables, dada la escasez de precedentes orientados a la síntesis diastereocontrolada de vinil aziridinas tri o tetrasustituidas.

Esquema 3.16



¹³³ Para revisiones recientes ver: (a) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347-1365. (b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341-2372.

¹³⁴ Lindström, U. M.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 94-98.

¹³⁵ (a) Aoyama, H.; Mimura, N.; Ohno, H.; Ishii, K.; Toda, A.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7383-7386. (b) Ibuka, T.; Nakai, K.; Habashita, H.; Hotta, Y.; Fujii, N.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 652-654.

¹³⁶ (a) Olofsson, B.; Khamrai, U.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4087-4089. (b) Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Brodmann, T.; Stiles, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6123-6125.

¹³⁷ Knight, J. G.; Ainge, S. W.; Harm, A. M.; Harwood, S. J.; Maughan, H. I.; Armour, D. R.; Hollinshead, D. M.; Jaxa-Chamiec, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2944-2945.

¹³⁸ Ahman, J.; Jarevang, T.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8148-8159.

¹³⁹ Olofsson, B.; Wijnmans, R.; Somfai, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5979-5982.

¹⁴⁰ Arini, L. G.; Sinclair, A.; Szeto, P.; Stockman, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1589-1591.

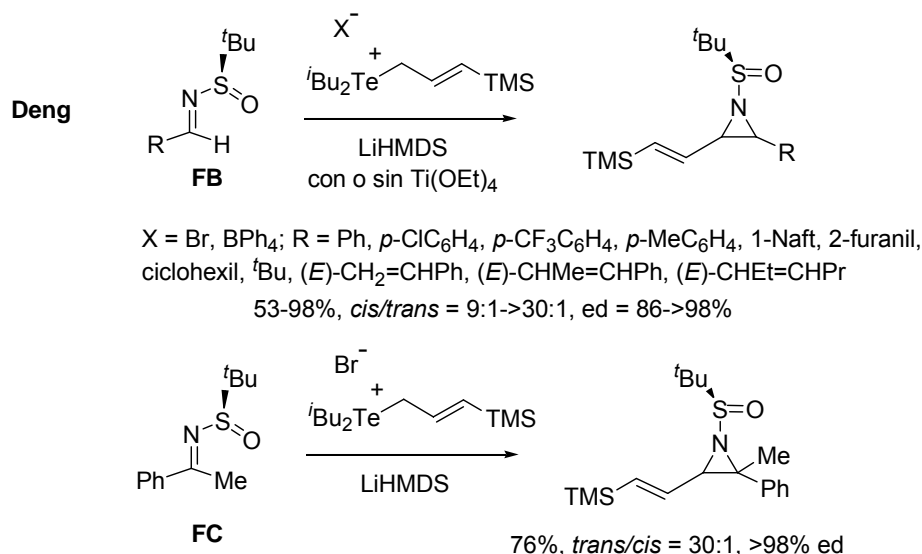
¹⁴¹ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1433-1436.

^{132a} Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.*, **2006**, 1833-1835.

¹⁴² Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2377-2380.

¹⁴³ Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Sun, X.-X.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Dai, L.-X.; Deng, J.-G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5789-5792.

Esquema 3.16 (continuación)



3.2.3. Preparación de piperidinas enantiopuras y derivados.

Como se ha comentado, el anillo de piperidina se ha distinguido como uno de los objetivos sintéticos más destacados en química médica,¹⁰⁰ por lo que la búsqueda de nuevos derivados ha sido un objetivo constante en los últimos años.¹⁴⁴ De hecho, sólo en el 2008/09, se han desarrollado una gran variedad de aproximaciones de interés para la obtención de piperidinas o análogos insaturados (di/tetrahidropiridinas) con diferentes patrones de sustitución mediante procesos Diels-Alder entre iones *N*-alquénil iminio y diferentes dienófilos,¹⁴⁵ ciclación de propargil amino alcoholes catalizada por rutenio,¹⁴⁶ resolución cinética oxidante de alcoholes secundarios desde precursores o estructuras análogas racémicas,¹⁴⁷ por fragmentación de Grob de γ -amino ioduros seguida de adición diastereoselectiva de magnesianos,¹⁴⁸ hidrogenación asimétrica de

¹⁰⁰ (a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246. (b) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679-3681.

¹⁴⁴ (a) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. (b) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729. (c) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781.

¹⁴⁵ Sarkar, N.; Banerjee, A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9222-9223.

¹⁴⁶ Trost, B. M.; Maulide, N.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16502-16503.

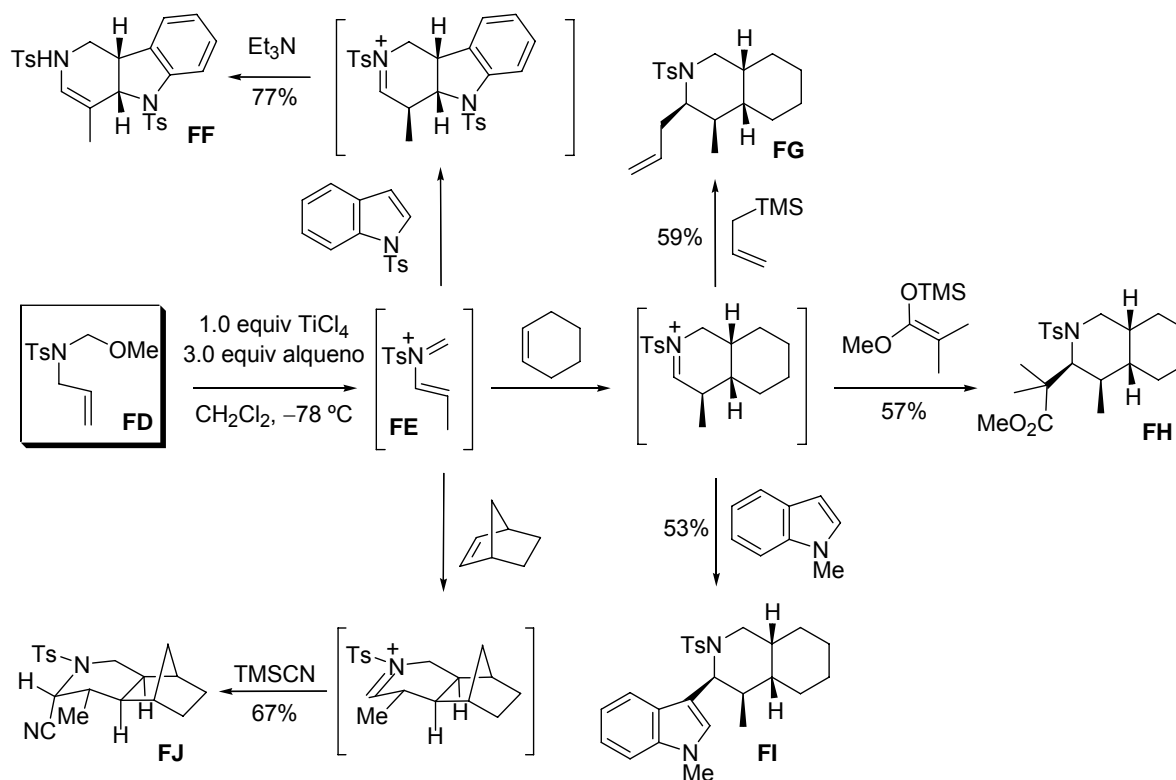
¹⁴⁷ Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745-13754.

¹⁴⁸ Barbe, G.; St-Onge, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5497-5499.

enaminas cíclicas,¹⁴⁹ hidroformilación y ciclación de azidas homoalílicas¹⁵⁰ o metátesis de aminas quirales insaturadas,¹⁵¹ entre otros. Algunos de ellos se comentarán brevemente a continuación.

El proceso de *aza*-Diels-Alder ha dado un extraordinario resultado en la preparación de piperidinas altamente funcionalizadas, tanto desde iminas y dienos¹⁵² como, más recientemente, desde azadienos y alquenos.^{153,145} En este último campo, el grupo de Nelson ha desarrollado un procedimiento Diels-Alder multicomponente desde el ión *N*-alquenil iminio **FE** y diferentes alquenos (Esquema 3.17). El proceso de cicloadición transcurre con total regio y estereoselectividad *endo* o *exo* en función del dieno y, además, la alquilación *in situ* de intermedios iminio cíclicos con diversos nucleófilos ha permitido obtener piperidinas complejas con total stereocontrol en muchos de los casos, como se muestra para los biciclos **FF-FJ**.¹⁴⁵

Esquema 3.17



¹⁴⁹ Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, DOI: 10.1021/ja808358r.

¹⁵⁰ Spangenberg, T.; Breit, B.; Mann, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 261-264.

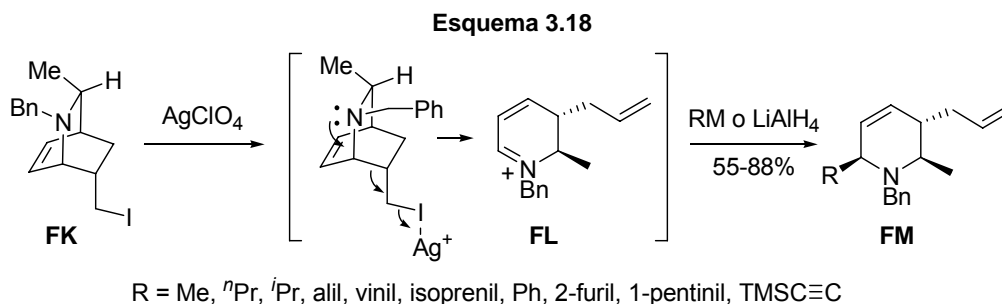
¹⁵¹ Oña-Burgos, P.; Fernández, I.; Rocas, L.; Torre-Fernández, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3195-3198.

¹⁵² (a) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071. (b) García Mancheño, O.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456-457.

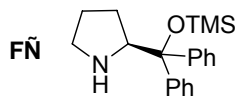
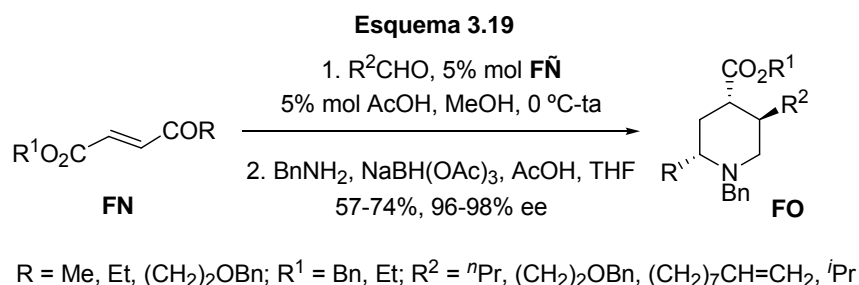
¹⁵³ Esquivias, J.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480-1481.

¹⁴⁵ Sarkar, N.; Banerjee, A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9222-9223.

Alternativamente, el grupo de Charette¹⁴⁸ ha diseñado la síntesis de piperidinas enantiopuras 1,2,3,6-tetrasustituidas **FM** desde el γ -amino ioduro **FK**¹⁵⁴ por fragmentación de Grob,¹⁵⁵ en presencia de AgClO_4 (Esquema 3.18). Es posible reducir *in situ* el ión dihidropiridinio **FL** por tratamiento con LiAlH_4 o la alquilación mediante reactivos de Grignard de forma totalmente diastereoselectiva a favor del aducto 2,6-*cis* **FM**.



Por otra parte, la metodología recientemente desarrollada por Ma ha permitido la preparación diastereoselectiva de piperidinas 1,2,4,5-tetrasustituidas **FO** con excelente diastereocontrol desde γ -ceto ésteres **FN**.¹⁵⁶ Los aductos iniciales de la adición Michael de los correspondientes aldehídos a los γ -ceto ésteres α,β -insaturados organocatalizada por **FÑ**, se sometieron *in situ* a la aminación reductora en presencia de $\text{BnNH}_2/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Esquema 3.19).



¹⁴⁸ Barbe, G.; St-Onge, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5497-5499.

¹⁵⁴ **FK** ya había sido preparado con anterioridad por este grupo de investigación: Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773-5776.

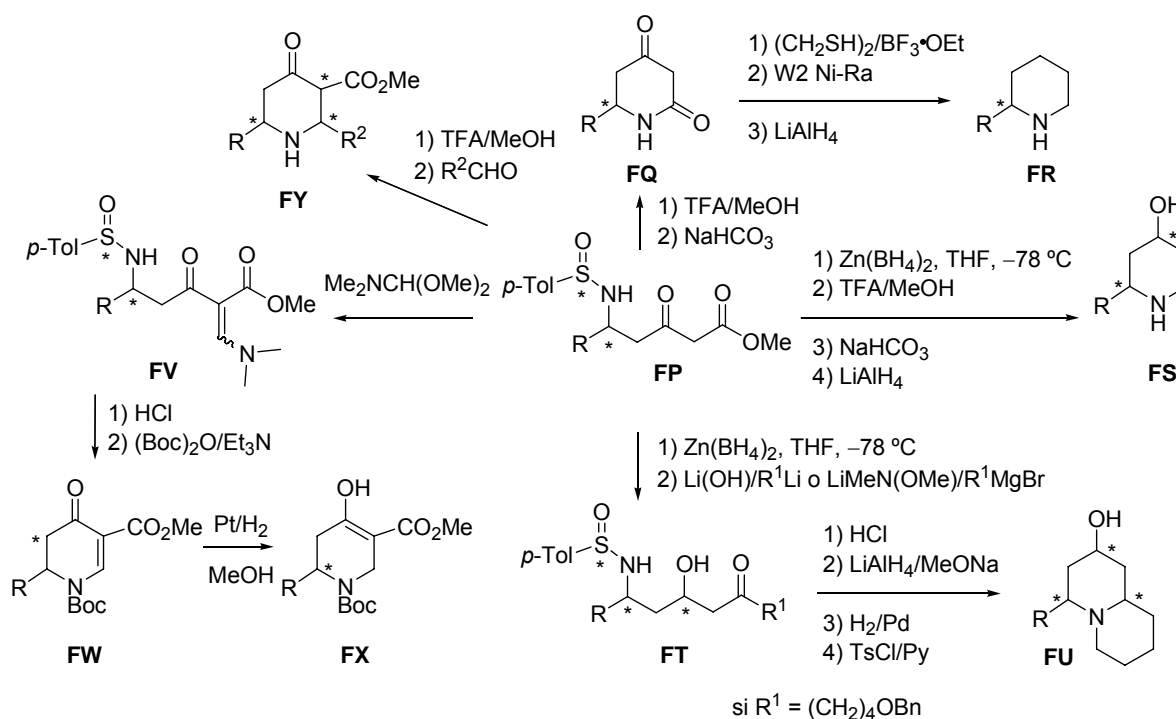
¹⁵⁵ Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 535-546.

¹⁵⁶ Wang, J.; Ma, A.; Ma, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5425-5428.

- Piperidinas derivadas de *N*-sulfiniminas.

Hasta el momento, la mayor parte de las estrategias sintéticas a piperidinas desde *N*-sulfiniminas se han centrado en el empleo de δ -amino β -ceto ésteres y β -amino cetonas, sintetizados a través de la adición de enolatos a *N*-sulfinil iminas, como se describió en el segundo capítulo de la memoria. Estas rutas han dado muy buenos resultados en la generación de esqueletos polisustituídos y en la aplicación a la síntesis de productos naturales. En el Esquema 3.20 se muestran algunas de las aproximaciones más significativas desde ceto ésteres **FP**, desarrollada por el grupo de Davis.

Esquema 3.20



La desulfínalación y ciclación directa de la amina en medio básico permitió obtener la diona **FQ** de forma ópticamente pura, así como el derivado piperidínico **FR** por reducción de la cetona mediante un protocolo de formación del tiocetal/desulfuración y posterior reducción de la amida por tratamiento con LiAlH_4 .¹⁸ Por otra parte, la reducción selectiva de la cetona **FP** con $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, ciclación y reducción de la amida ha conducido al esqueleto **FS** que incorpora un segundo centro quiral.¹⁴⁷ Una aproximación análoga conduce a la piperidina tetrasustituída **FU** por reducción y conversión del éster en cetona, seguido de desulfínalación, reducción de la imina intermedia y

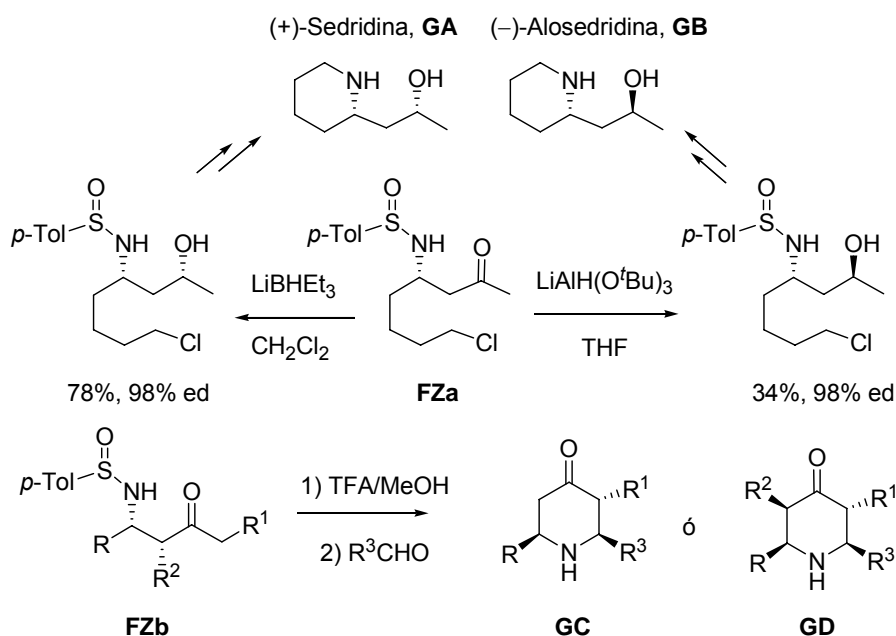
¹⁸ Davis, F. A.; Chao, B.; Fang, T.; Szewczyk, J. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1041-1043.

¹⁴⁷ Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745-13754.

ciclación. La reducción diastereoselectiva se justificó por complejación del oxígeno del hidroxilo situado en axial con el aluminio, bloqueando la entrada del hidruro por una de las caras.¹⁵⁷ Adicionalmente, se ha preparado la estructura **FW**, via enamina **FV**, por adición Michael de la amina, seguido de un proceso retro-Michael para generar la piperidina enantiopura **FW**, que se hidrogenó para obtener **FX**.¹⁵⁸ Un último ejemplo destacado aquí es la síntesis de **FY** en tan sólo dos pasos por desulfonilación, condensación de Knoevenagel y ciclación.¹⁵⁹

En menor medida, se han puesto a punto otras rutas, que implican el uso de β -amino cetonas **FZ** o *N*-sulfinil aziridinas **GE**. En el Esquema 3.21 se describen algunas de las estrategias que han hecho posible obtener nuevas estructuras y aplicarlas a la síntesis de alcaloides como la (+)-Sedridina y (-)-Aloesedridina,^{13a} (-)-Indolizidina 209B/223A^{36a,160} o α amino fosfonatos **GF**.¹⁶¹

Esquema 3.21



¹⁵⁷ Davis, F. A.; Chao, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2623-2625.

¹⁵⁸ Davis, F. A.; Zhang, J.; Li, Y.; Xu, H.; DeBrosse, C. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 5413-5419.

¹⁵⁹ Davis, F. A.; Chao, B.; Rao, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3169-3171.

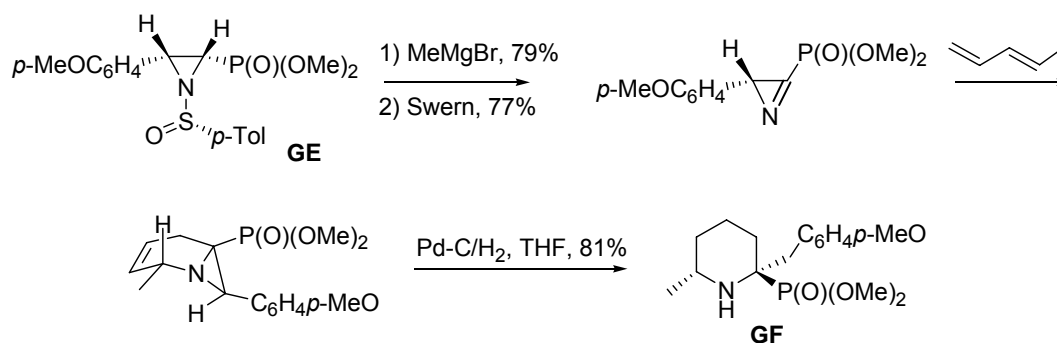
^{13a} Davis, F. A.; Prasad, K. R.; Nolt, M. B.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 925-927.

^{36a} Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8398-8407.

¹⁶⁰ Davis, F. A.; Yang, B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5011-5014.

¹⁶¹ Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; Prasad, K. R.; McCoull, W. *Org. Lett.* **2002**, 4, 655-658.

Esquema 3.21 (Continuación)



3.2.4. Antecedentes del grupo de investigación.

- Síntesis de heterociclos nitrogenados desde *N*-sulfiniminas.

Tal y como se comentó en el Capítulo 2 de la memoria, estudios previos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación han permitido el desarrollo de un método nuevo, rápido y eficaz para la síntesis de *N*-sulfinil imidazolidinas **3**, mediante la cicloadición [3+2] de sulfiniminas **1** y enolatos de iminoésteres, donde el grupo sulfinilo de la imina **1** controla completamente el curso estereoquímico de la reacción, generándose en el proceso tres nuevos centros quirales con excelente estereocontrol (Esquema 3.22).¹⁶ Posteriormente, las imidazolidinas **3** han sido transformadas en nuevos heterociclos como las hidroximetil imidazolidinas **4**,¹⁶ la imidazolidina bicíclica **29** o el piperidinil glicinato **10**.^{77a} Éste último a su vez ha servido de producto de partida en la síntesis de **10DKP**, análogo del producto natural DKP 593A.^{77d} Por otra parte, la reacción de los sulfinil diamino alcoholes **5** (obtenidos fácilmente por apertura reductora de las imidazolidinas **3**) con oxalato de dietilo condujo a las 2,3-dicetopiperazinas **30**, que fueron eficientemente reducidas a las piperazinas **31**.^{77b} Adicionalmente, se ha explorado la formación de las imino cetopiperazinas **32** por tratamiento de **5** con cloruro de cloroacetilo, ciclación y desulfinilación con eliminación simultánea.^{77b} Posteriores estudios de reactividad sobre el enlace imínico de los intermedios **32** han dado lugar a la síntesis diastereoselectiva de esqueletos tan interesantes como β-lactamas **12**,^{77c} cetopiperazinas α-sustituidas **13**^{77e} o piperazinas bicíclicas **33**.^{77e}

¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2867-2876.

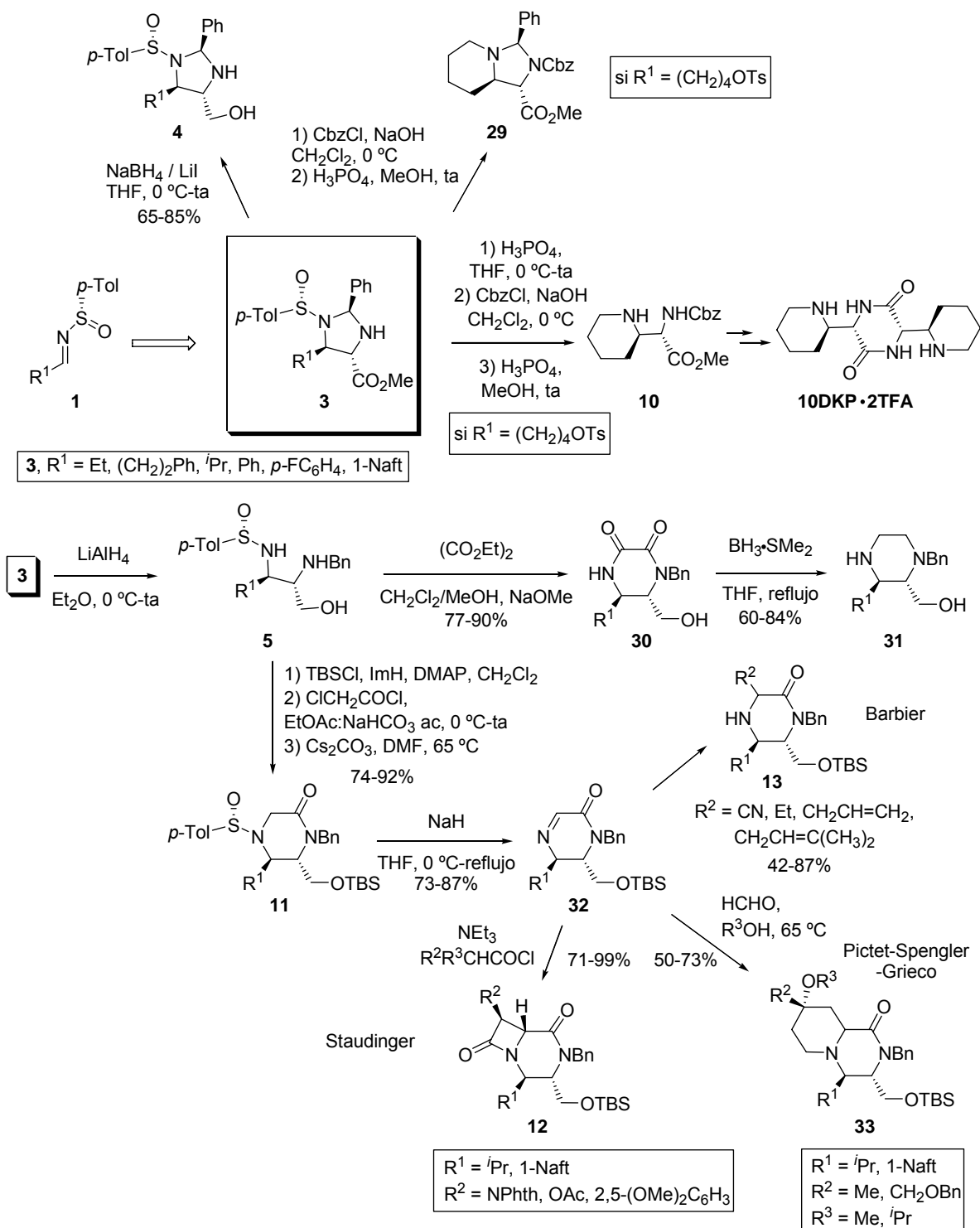
^{77a} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1542-1547.

^{77d} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; García, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8017-8026.

^{77b} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A.; Tortosa, M.; López-Rodríguez, M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1442-1448.

^{77c} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8911-8915.

^{77e} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; del Águila, M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11580-11588.

$$R^1 = \text{Ph}, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 1\text{-Naft}, i\text{Pr}$$


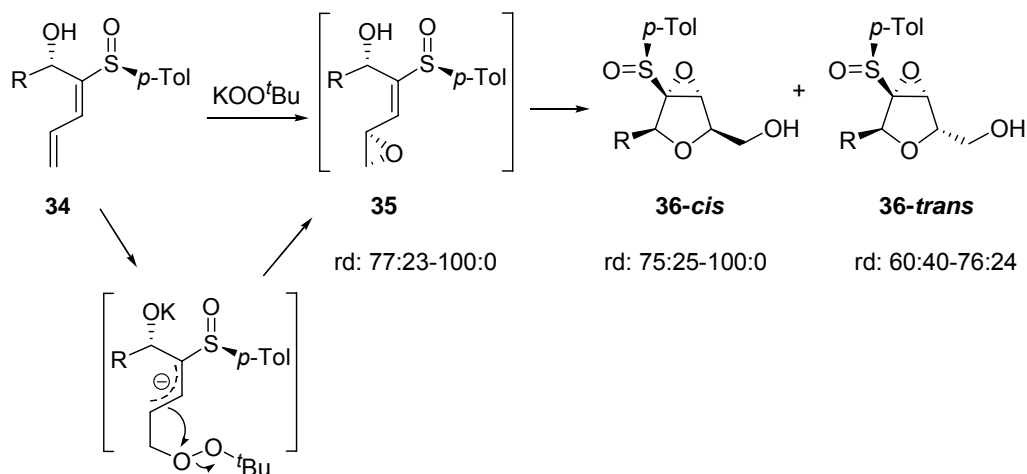
- Aplicaciones de vinil sulfóxidos a la preparación estereocontrolada de heterociclos oxigenados.

En lo relativo a heterociclos oxigenados, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado con gran interés la preparación asimétrica de epóxidos, di y tetrahidrofuranos y dihidropiranos. Así, por una parte, se ha desarrollado la aproximación a oxiranos enantioméricamente puros mediante epoxidación nucleófila de sulfóxidos vinílicos sencillos^{94b,162} o con un estereocentro oxigenado en posición alílica.⁷⁹ En estos casos, el tratamiento de estos alquenos pobres en electrones debido a la presencia del grupo sulfóxido en α con *t*-butil hidroperóxido de diferentes metales (Li, Na, K) ha conducido a los correspondientes epóxidos o epoxi alcoholes en buenos rendimientos y con moderada a alta selectividad diastereofacial.

La epoxidación nucleófila de 1-sulfinil dienos como **34** ha permitido aplicar esta metodología a la síntesis de epoxi tetrahidrofuranos **36** (Esquema 3.23). Se ha observado que en este proceso tandem, lo que ocurre en primer lugar es la adición conjugada 1,4 del peróxido metalado (KOO^tBu) sobre el dieno, seguido de ciclación 5-*exo* y, por último, la epoxidación estereoselectiva del dihidrofurano generado, controlada en este caso por el grupo sulfinilo.^{79d}

Esquema 3.23

R = Ph, Et, ⁱPr, 3-Py, *p*-FC₆H₄, vinilo



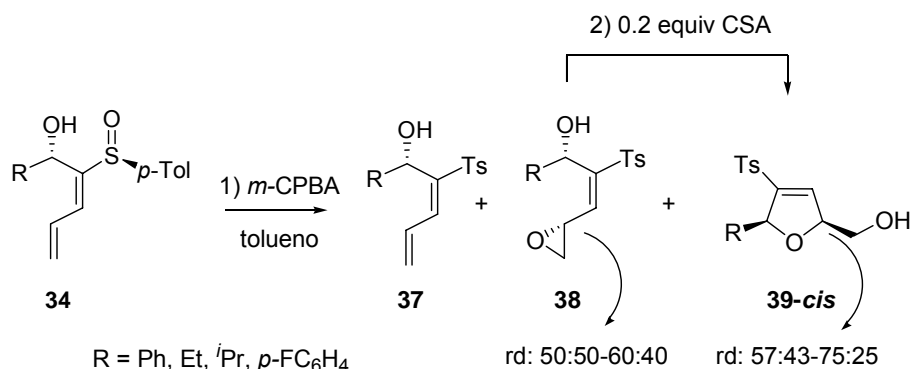
^{94b} Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3586-3587.

¹⁶² Para epoxidación nucleófila de vinil y dienil sulfóxidos: Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

⁷⁹ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6793-6796. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797-4805. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2684-2692.

Sin embargo, este proceso transcurriría con rendimientos moderados, generando mezclas complejas de subproductos, entre los que se incluían cicloaductos no epoxidados y epoxi sulfonas derivadas de **35**, donde la composición de la mezcla variaba según el sustrato y el tiempo de exposición a las condiciones oxidantes. Por todo esto se evaluaron nuevas condiciones de oxidación-epoxidación electrófila empleando *m*-CPBA (Esquema 3.24). Una vez producida la epoxidación y oxidación a sulfona, la mezcla de monoepóxidos ciclaba parcialmente en gel de sílice, y pudo verse que el tratamiento *in situ* con CSA producía mayoritariamente los 2,5-dihidrofuranos **39** de forma general para diferentes sustratos y en buen rendimiento.^{79d}

Esquema 3.24



El aislamiento de mezclas de oxiranos **38** y posterior ciclación con CSA permitió demostrar que la diastereoselectividad del proceso viene determinada en la etapa de epoxidación inicial. Con el objetivo de mejorar la relación de diastereómeros se han explorado nuevos agentes epoxidantes como oxono, DMDO o H₂O₂ en distintas condiciones aunque sin mejora significativa en la diastereoselectividad. Distinto resultado se ha cosechado investigando la epoxidación asimétrica con los catalizadores de Jacobsen comerciales: cloruro de (*R,R*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (*R,R*)-**JC** y el cloruro de (*S,S*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (*S,S*)-**JC** (Figura 3.1), en presencia de NH₄OAc y H₂O₂.¹⁶³

^{79d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

¹⁶³ Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6500-6504.

dibromados **43** con baja selectividad, que no pudieron ciclarse en condiciones básicas. Se pensó que la conformación rígida del doble enlace interno podría estar impidiendo el proceso, por lo que se sintetizaron las epoxisulfonas **44**, que sí produjeron los correspondientes tetrahidrofuranos **45** con buen rendimiento mediante tratamiento con NBS o NIS, aunque con bajo diastereocontrol.

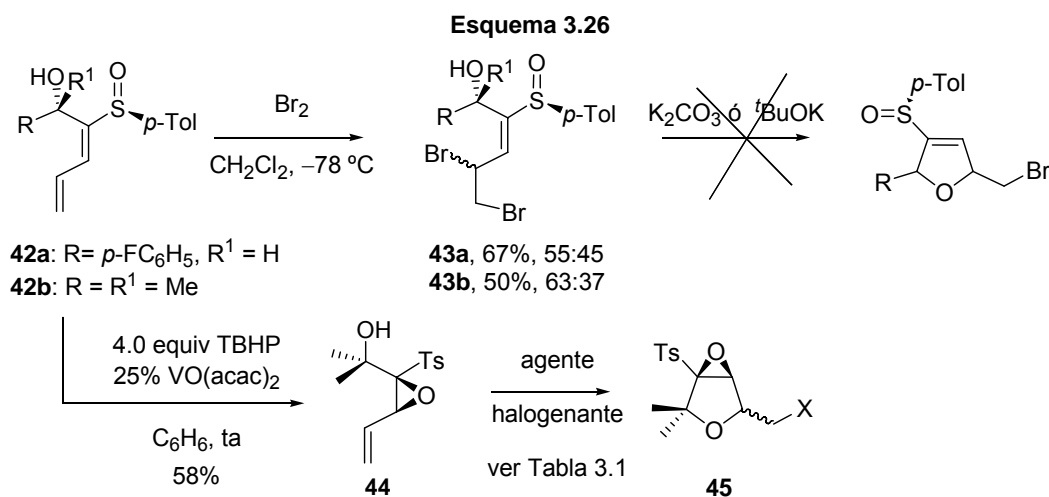
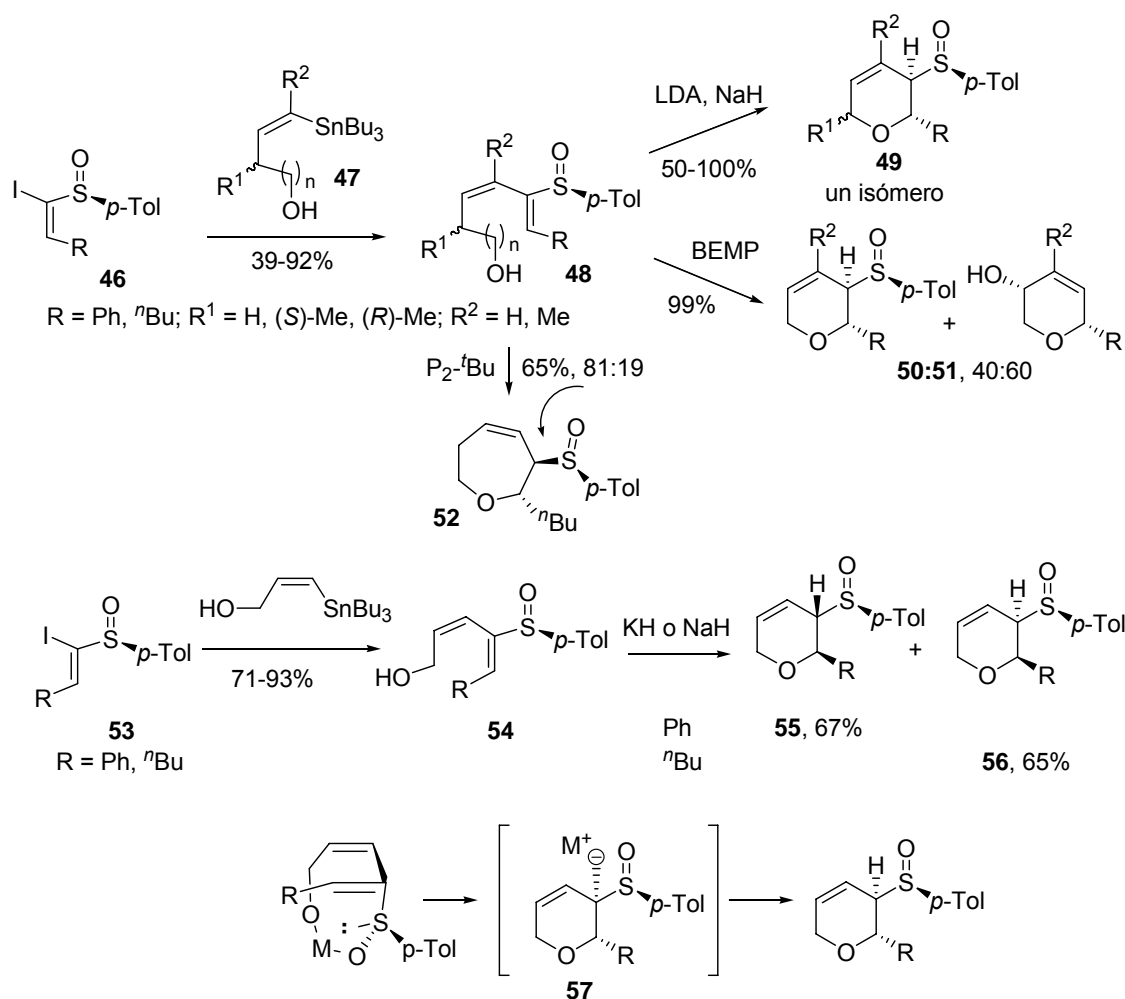


Tabla 3.1 Halociclación de la epoxi sulfona **44**

Entrada	Condiciones	t	X	45- <i>cis</i> :45- <i>trans</i>	Rto (%)
1	Br ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	10 min	Br	45:55	33
2	NBS, CH ₂ Cl ₂ , ta	2 d	Br	50:50	80
3	NBS, DMF, ta	17 h	Br	60:40	80
4	NBS, CH ₃ CN, ta	26 h	Br	64:36	78
5	NIS, CH ₃ CN, ta	6 h	I	60:40	75

Por otra parte, los hidroxi 2-sulfinildienos **48** y **54**, fácilmente accesibles desde los vinil sulfóxidos **46** y **53**, han servido como producto de partida en la síntesis de dihidropiranos funcionalizados de diferente configuración en función de la geometría del doble enlace de partida por adición intramolecular del alcóxido al sulfóxido insaturado (Esquema 3.27).

Esquema 3.27



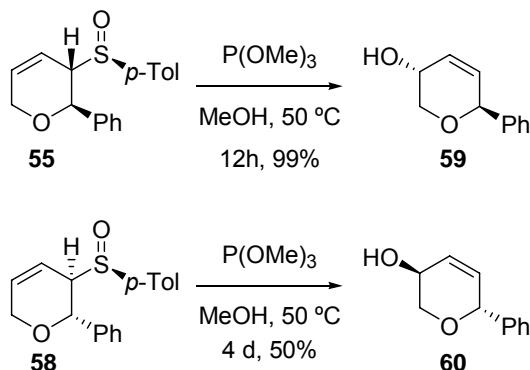
Aunque en general la estereoquímica de los sulfóxidos alílicos resultantes **49** ha resultado más controlable mediante el uso de bases tipo hidruro o LDA, el empleo de fosfacenos ha contribuido a incrementar el rendimiento de forma considerable. Como se observa, el tratamiento del aducto **48** ($n = 0$) con LDA o NaH conduce con total estereocontrol a 2,3-*trans* dihidropiranos tetrasustituidos **49**, mientras que la reacción con el fosfaceno BEMP lleva a mezclas de 2,3-*cis* dihidropiranos **50** y alcoholes de transposición [2,3] sigmatrópica **51**. Además, mediante el empleo de una nueva base tipo fosfaceno ($\text{P}_2\text{-}^t\text{Bu}$) pudo accederse con buen rendimiento y estereocontrol a anillos de siete miembros **52** ($n=1$), a diferencia del empleo de bases como KH/NaH que, aunque con excelente selectividad (100:0), sólo producía pequeñas cantidades de **52** (26-29%). La reacción con vinil sulfóxidos de geometría *E* genera a su vez los dihidropiranos diastereoméricos **55** ó **56** en función de la naturaleza de R, con total estereocontrol.⁸² La estereoquímica de estas

⁸² Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 6716-6727.

ciclaciones se ha justificado en base a intermedios de tipo **57**, donde la configuración del centro en C-2 viene determinada por el doble enlace de partida. La adición intramolecular transcurre mayoritariamente por la cara α , a través del intermedio quelado que se muestra, donde el sulfóxido presenta una conformación mayoritaria *S-cis* para C=C/S-. La obtención inesperada del derivado de fenilo 2,3-*trans* **55** desde **54** (R=Ph), a diferencia de n Bu que responde al modelo propuesto (ataque nucleófilo y protonación por la misma cara), se justificó en base a fuertes repulsiones estéricas de los restos fenilo/sulfinilo en posiciones adyacentes en el derivado 2,3-*cis* para este caso.

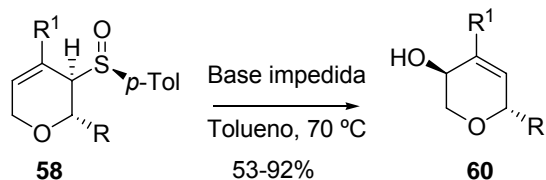
Por otra parte, se ha investigado la transposición [2,3]-sigmatrópica de estos sulfóxidos alílicos (Esquema 3.28), donde se ha podido detectar una gran diferencia de reactividad entre los diastereoisómeros 2,3-*trans* **55** y **58**. En los estudios preliminares con P(OMe)₃ puede verse como el rendimiento es muy superior para **55**, a la vez que requiere mucho menor tiempo para completarse.¹⁶⁵

Esquema 3.28



Tratando de mejorar los resultados para el diastereoisómero **58**, se han usado bases impedidas como DABCO, DBU, DBN, BEMP o Quinuclidina en tolueno, obteniendo **60** como único isómero con buenos rendimientos (Esquema 3.29).¹⁶⁶

Esquema 3.29



R = Ph, n Bu; R¹ = H, Me rd = 97:3-100:0

Base impedida: DABCO, DBU, DBN, BEMP, Quinuclidina

¹⁶⁵ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2157-2160.

¹⁶⁶ Tesis doctoral de Nadia Lwoff Ivanissevich, IQOG, CSIC 2008.

La hipótesis que se propone para racionalizar los resultados es que el tolueno minimiza la solvatación de los átomos de oxígeno, dando lugar a conformaciones menos restringidas y con mayor movilidad en torno al enlace C-S en los sustratos de menor reactividad, permitiendo que el oxígeno se sitúe en la disposición adecuada respecto al resto alílico, favoreciendo la transposición.

Por último, es necesario destacar las recientes aplicaciones de esta nueva metodología, paso clave en la síntesis formal de la *ent*-Dysiherbaína¹⁶⁷ y en la preparación del Deoximonato B.¹⁶⁸

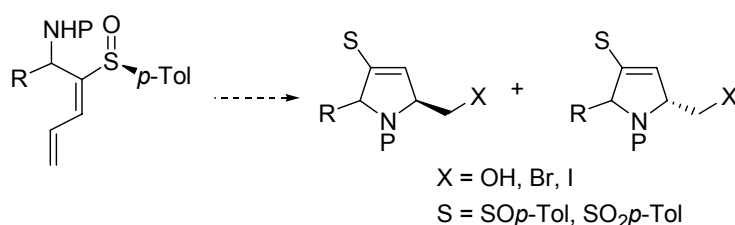
¹⁶⁷ Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8141-8144.

¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4167-4169.

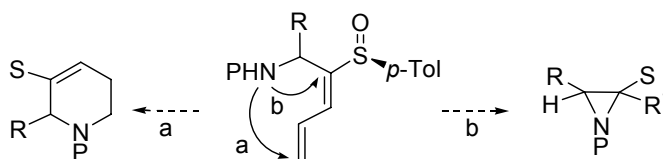
3.3. OBJETIVOS.

Dadas las distintas posibilidades de reactividad que ofrecían las aminas con grupos dienilo, en este tercer capítulo nos propusimos los siguientes objetivos:

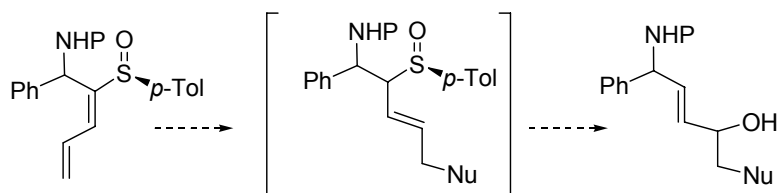
1. Explorar diversas condiciones de ciclación mediante funcionalización del doble enlace distal con electrófilos y posterior ciclación 5-*exo* para generar dihidropirroles 2,5-disustituídos. Un objetivo secundario en este apartado es conservar el grupo sulfóxido en los heterociclos, ya que podría ser útil en nuevas transformaciones asimétricas. También se planteó la búsqueda de condiciones de ciclación diastereoselectiva (2,5-*cis* o 2,5-*trans*).



2. Desarrollar condiciones de ciclación a otros heterociclos como piperidinas (a) o aziridinas (b).



3. Examinar la reactividad Michael del sistema diénico por adición nucleófila de diferentes especies para obtener 1,4-aminoalcoholes. La generación de este tipo de estructuras implica la transposición [2,3]-sigmatrópica de los alil sulfóxidos intermedios. Este objetivo se planteó como fruto del encuentro casual de la adición de nucleófilos de modo intermolecular cuando se buscaba la adición intramolecular al sistema diénico.

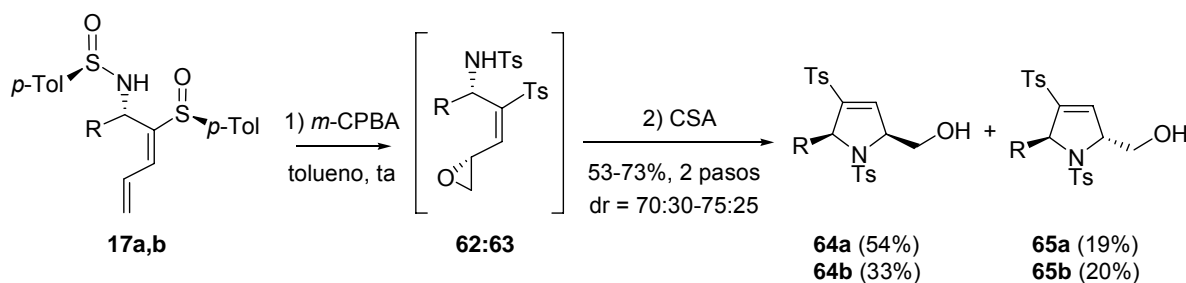


3.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

3.4.1. Epoxidación de dienil sulfonamidas: síntesis de hidroximetil dihidropirroles.

Como primera aproximación se evaluó el proceso de epoxidación electrófila del dieno empleando *m*-CPBA, siguiendo un protocolo previamente puesto a punto en nuestro de investigación para estructuras análogas.^{79d} El tratamiento de la dienilsulfonamida **17a** con el perácido empleando tolueno como disolvente produjo una rápida oxidación de ambos grupos sulfinilo, seguida de una epoxidación lenta del doble enlace distal, para generar una mezcla de epóxidos diastereoméricos **62a:63a** seguida por CCF (Esquema 3.30). La ciclación *in situ* de estos intermedios empleando una cantidad catalítica de CSA produjo una mezcla 75:25 de sulfinil dihidropirroles **64a** y **65a** con buen rendimiento, donde predomina la estereoquímica 2,5-*cis*. Posteriormente, estas condiciones pudieron extenderse a la síntesis de alquil derivados, obteniéndose los correspondientes dihidropirroles **64b** y **65b** con diastereoselectividad similar y en rendimiento moderado. En éste último caso, pudo aislarse una fracción minoritaria de epóxido **62b** como único isómero, que se cicló con CSA para generar una nueva fracción de **64b**, lo cual nos permitió comprobar que la relación diastereomérica de los dihidropirroles está determinada por la diastereoselectividad de la epoxidación (como ya se había probado previamente en sistemas análogos).^{79d}

Esquema 3.30 Síntesis de hidroximetil dihidropirroles desde *N*-sulfonamidas **17**.

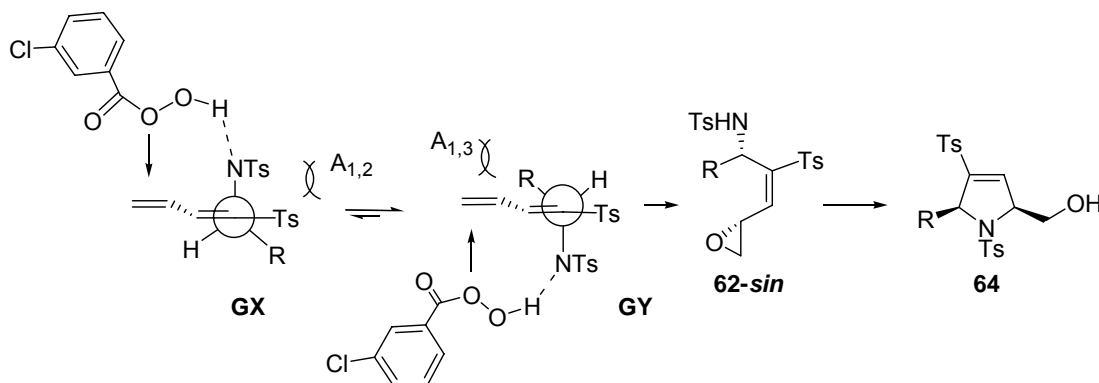


Este resultado se podría justificar mediante el análisis conformacional de los sustratos de partida, asumiendo un estado de transición donde el conformero más estable es a su vez el más reactivo. Dado que lo que ocurre en primera instancia es la oxidación de los sulfóxidos a sulfona, se considera que no participan en forma alguna en el curso estereoquímico de la reacción. Es muy probable que en disolventes apolares como el tolueno, y en presencia de gran exceso de perácido, exista una coordinación entre la sulfonamida y el reactivo, fijando la aproximación del mismo al dieno. De esta forma, existirían dos posibles conformeros, donde el balance de tensiones alílicas

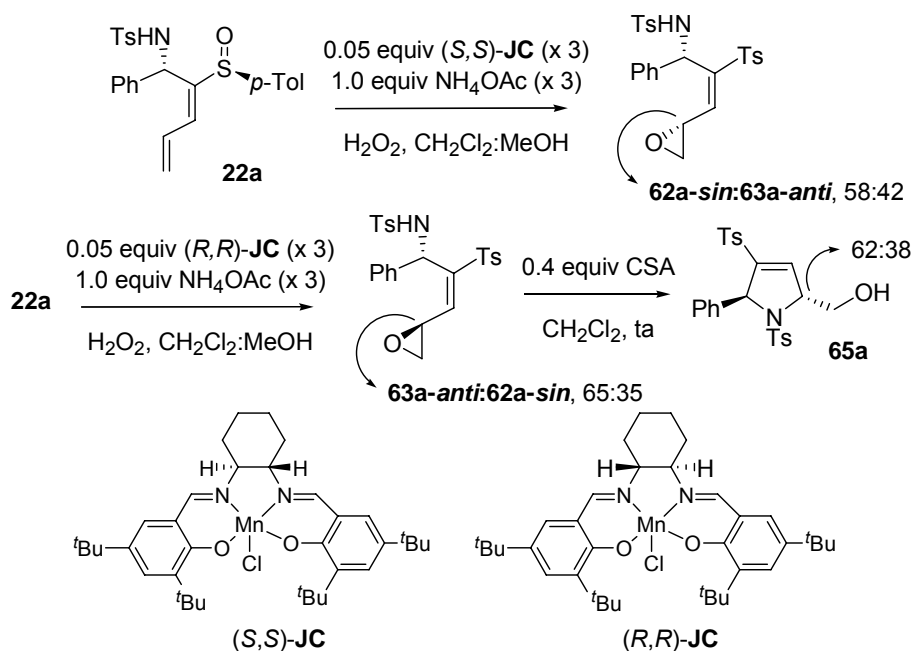
^{79d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

determinaría la estabilidad relativa de cada uno de ellos. Así, el confórmero **GY** donde se minimizan las tensiones alílicas $A_{1,2}$ gobierna el proceso, produciéndose la epoxidación mayoritariamente por la cara α para generar en última instancia los dihidropirroles 2,5-*cis* sustituidos **64**.

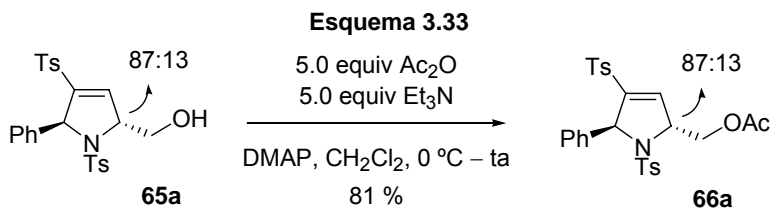
Esquema 3.31 Curso estereoquímico en el proceso de epoxidación/ciclación.



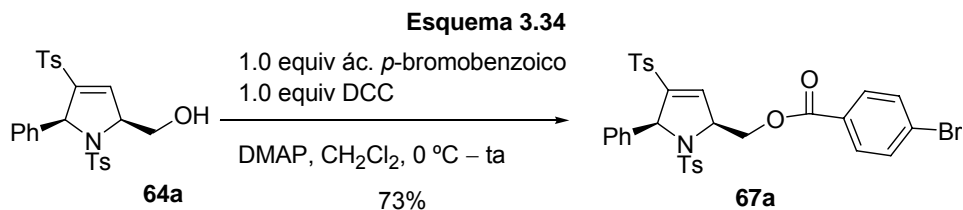
Entre los experimentos relacionados con este primer método de síntesis de dihidropirroles en dos etapas, aún por optimizar, se encuentran los detallados en el Esquema 3.32. La epoxidación de estos compuestos empleando los catalizadores comerciales desarrollados por Jacobsen [cloruro de (*R,R*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (*R,R*)-**JC** y el cloruro de (*S,S*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (*S,S*)-**JC**] en las condiciones indicadas, no mejoró los resultados obtenidos con *m*-CPBA. No obstante, pudo observarse que la configuración del catalizador empleado determina la estereoquímica mayoritaria de la mezcla de epóxidos intermedios, obteniéndose diastereómeros mayoritarios con configuración opuesta en el oxirano al emplear (*R,R*)-**JC** o (*S,S*)-**JC**. En este caso, el aislamiento y posterior ciclación de mezclas de **62a:63a** hizo posible confirmar la configuración de ambos diastereómeros por correlación con los dihidropirroles que generaban tras la ciclación.

Esquema 3.32 Epoxidación de Jacobsen de dienil sulfóxidos **22a**.

Como ejemplo de reactividad y con el fin de obtener datos de RMN de derivados que apoyasen la asignación de la estructura, se llevó cabo la síntesis del derivado acetilado **66a** (Esquema 3.33), partiendo de una mezcla 87:13 de alcoholes **65a**, para obtener el acetato **66a** en buen rendimiento por tratamiento con Ac_2O en condiciones estándar.



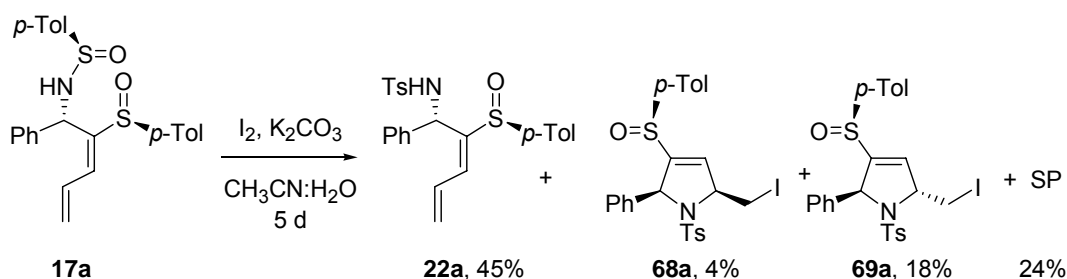
Además, con el objetivo de obtener cristales para un posible análisis por difracción de rayos X, se realizó la síntesis del *p*-bromo benzoato **67a**, según las condiciones descritas en el Esquema 3.34, aunque finalmente los cristales de **67a** no resultaron adecuados para el análisis.



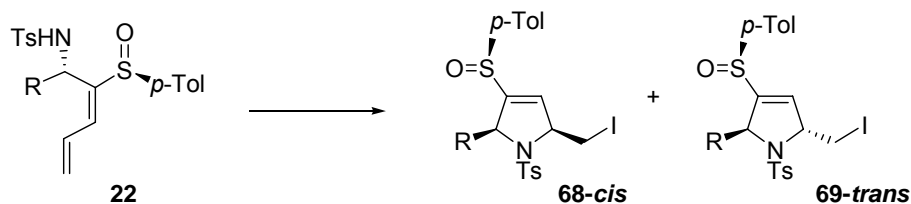
3.4.2. Halociclación de dienilsulfonamidas: síntesis diastereocontrolada de 3-sulfinil 2,5-*cis* y 2,5-*trans* dihidropirroles.

Con el objetivo de preservar la funcionalidad sulfóxido en este tipo de estructuras, se exploró la reacción de halociclación con diferentes reactivos halogenantes. Dado que las dienilsulfonamidas **17a** no resultaron suficientemente reactivas frente a I_2 , recuperándose principalmente productos de oxidación en bajo rendimiento (**22a**, **68a** y **69a**, Esquema 3.35) se examinaron las sulfonamidas derivadas **22**, con mayores posibilidades frente a condiciones de halociclación en medio básico.

Esquema 3.35



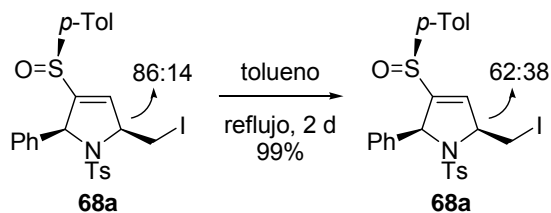
En primer lugar, el tratamiento de **22a** con I_2 , NIS ó $I(Py)_2BF_4$, según las condiciones indicadas en la Tabla 3.2 (entradas 1-4), produjeron los correspondientes dihidropirroles 2,5-disustituídos **68a-cis** y **69a-trans**. El empleo de NIS como fuente de yodo en tolueno generó el mejor resultado, lográndose una buena diastereoselectividad (80:20) a favor de **69a-trans** en buen rendimiento (entrada 3). Nuevos intentos de mejora mediante éste u otros reactivos en diferentes disolventes no consiguieron incrementar la diastereoselectividad del proceso (entradas 1,2 y 4).

 Tabla 3.2 Yodociclación de dienil sulfonas **22**.


Entrada	SP	R	Condiciones	Rto global	rd	68 (%)	69 (%)
1	22a	Ph	$I_2, K_2CO_3, CH_3CN:H_2O$	69	42:58	68a (24)	69a (45)
2	22a	Ph	NIS, K_2CO_3, CH_2Cl_2	95	56:44	68a (41)	69a (54)
3	22a	Ph	NIS, K_2CO_3 , tolueno	70	20:80	68a (8)	69a (62)
4	22a	Ph	$I(Py)_2BF_4, CH_2Cl_2$	30		68a (15)	69a (15)
5	22b	<i>i</i> Pr	$I_2, K_2CO_3, CH_3CN:H_2O$	28		68b (17)	69b (11)
6	22b	<i>i</i> Pr	NIS, K_2CO_3, CH_2Cl_2	trazas			

La detección de ligeras variaciones en la proporción de **68a:69a** desde los crudos de reacción a los productos aislados motivó la investigación acerca de una posible interconversión entre ambos. Así, se llevó a cabo el experimento descrito en el Esquema 3.36, el cual refleja una tendencia clara a la epimerización en C-5 para generar el producto 2,5-*trans* desde el derivado 2,5-*cis*. La relación termodinámica entre ambos parece ser 62:38 (**68a-cis:69a-trans**), dado que ésta no varió al repetir el experimento a mayores tiempos de reacción (1 sem). Sin embargo, cabe destacar la estabilidad de esta mezcla diastereomérica en presencia de gel de sílice o el hecho de que, una vez aislados, estos productos puedan almacenarse durante meses a temperatura ambiente sin observar alteración.

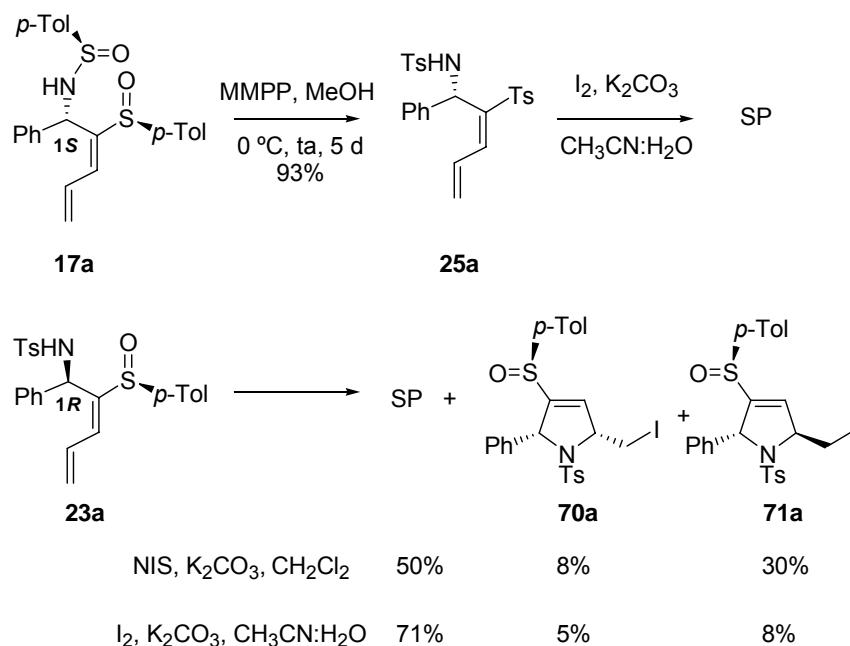
Esquema 3.36



Al tratar el isopropil derivado **22b** en condiciones similares de reacción empleando I₂ o NIS sólo pudieron obtenerse pequeñas cantidades de los correspondientes aductos **68b** y **69b** (Tabla 3.2, entradas 5 y 6). No obstante, aunque este proceso no ha resultado general, el aislamiento y caracterización de los alquil derivados contribuyó a la confirmación de la configuración del nuevo centro estereogénico creado en el proceso, por análisis de experimentos NOE-1D.

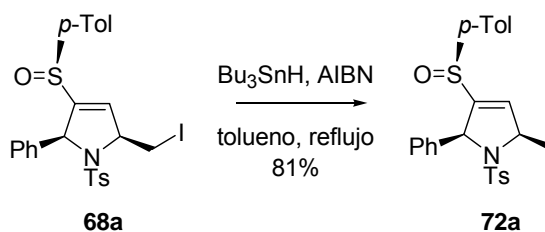
Por otra parte, los experimentos mostrados en el Esquema 3.37 ponen de manifiesto una fuerte influencia en el rendimiento del proceso de la configuración relativa del centro en C-1 o del estado de oxidación del azufre. Además de la falta de reactividad de la dienil sulfonamida **17a** ya comentada, la reacción del producto bis-sulfonilado **25a** sólo conduce a producto de partida inalterado. De igual manera, el producto **23a**, epímero de **22a** en C-1, únicamente genera pequeñas cantidades de ciclos *cis* y *trans* **70a-cis** y **71a-trans**, recuperándose mayoritariamente producto de partida sin reaccionar.

Esquema 3.37



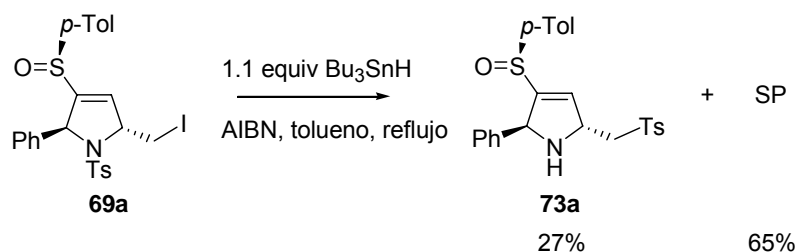
Como ejemplo de reactividad de este tipo de estructuras, se llevó a cabo la deshalogenación de **68a** con Bu₃SnH para obtener el metil dihidropirrol **72a** en buen rendimiento. De nuevo, el análisis de los espectros de RMN y NOE-1D de este derivado permitió asegurar la asignación estructural de esta familia de heterociclos.

Esquema 3.38



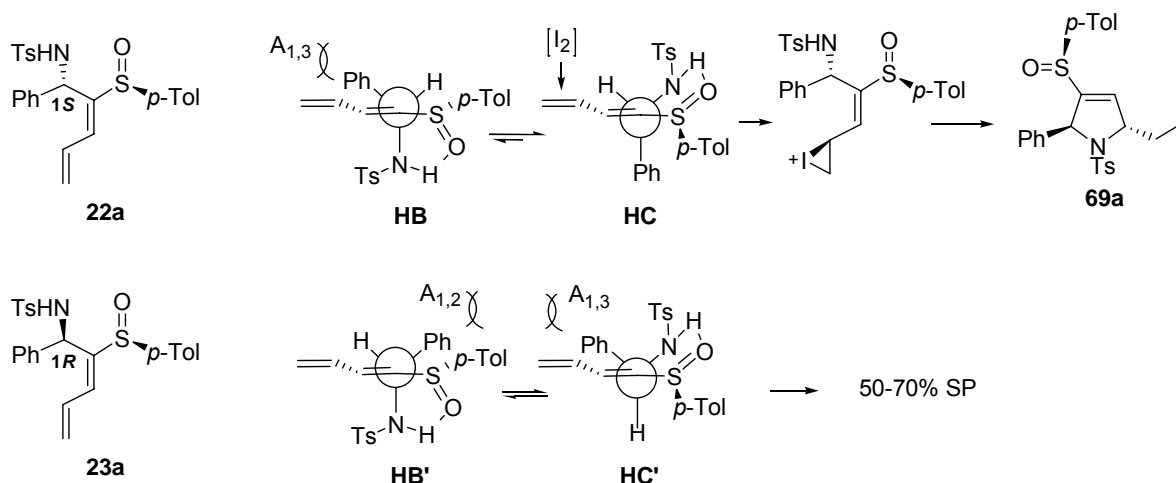
Por el contrario, al tratar de llevar a cabo el proceso en condiciones análogas sobre el aducto **69a-trans** sólo pudo aislarse una pequeña cantidad de producto **73a**, procedente de la migración de tosilo, junto con sustrato de partida inalterado (Esquema 3.39).

Esquema 3.39



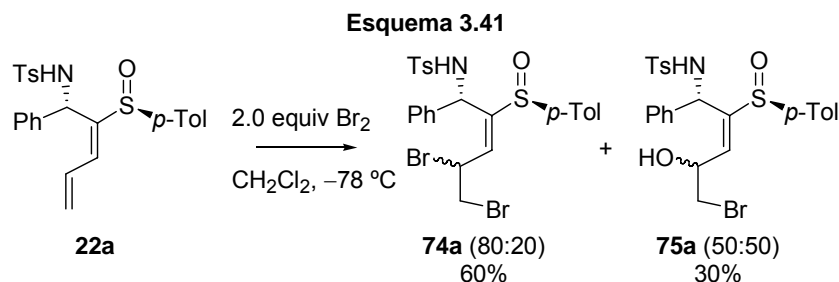
El curso estereoquímico en este caso podría justificarse en base a la estabilidad relativa de los estados de transición mostrados en el Esquema 3.40. La mejora de la enantioselectividad al emplear tolueno (disolvente apolar) debe contribuir a la estabilización del enlace de hidrógeno intramolecular entre la sulfonamida y el oxígeno del sulfinilo, quedando las conformaciones **HB** y **HC** como mayoritarias para el sustrato **22a** al aproximar ambas funcionalidades. En este caso, el conformero **HC** presenta una mayor estabilidad por minimizar las interacciones A_{1,3} y ofrece una mayor accesibilidad al reactivo sobre el doble enlace distal, produciéndose la formación del yodonio principalmente por la cara β, menos congestionada. De esta manera, el catión yodonio intermedio *anti* produciría en última instancia el yodometil dihidropirrol *trans* (**69a**) que observamos como mayoritario. Por otra parte, la sulfonamida **23a** generaría dos conformeros **HB'** y **HC'**, ambos desfavorecidos desde el punto de vista estérico por presentar interacciones A_{1,3} del resto fenilo bien con el dieno o con el resto *p*-tolilo del sulfinilo, disminuyendo notablemente su reactividad. En cuanto a la dienil sulfona **25a**, es probable que su carácter electroattractor desfavorezca la reacción del electrófilo con el sistema diénico.

Esquema 3.40 Propuesta de curso estereoquímico del proceso de yodociclación.

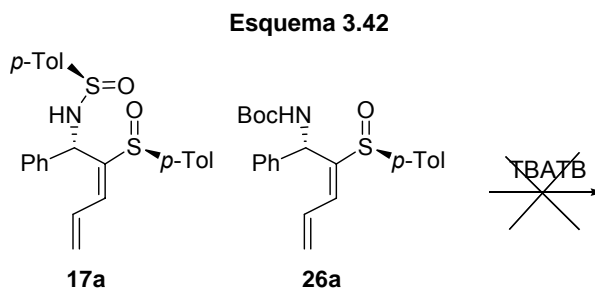


A continuación, se investigaron nuevos procesos de ciclación empleando diferentes fuentes de bromo. En primer lugar, la reacción de **22a** con bromo elemental a baja temperatura produjo de

forma predominante una mezcla 80:20 de dibromo derivados acíclicos **74a**, junto con una menor proporción de bromhidrinas **75a** (50:50), probablemente generadas durante la hidrólisis.



Como alternativa y en la búsqueda de los correspondientes bromometil dihidropirroles, se continuó examinando la reacción con tribromuro de tetrabutilamonio (TBATB). Las pruebas iniciales llevadas a cabo sobre la sulfonamida **17a** o el carbamato **26a** no produjeron cantidades significativas de productos ciclados ni de productos de adición de bromo (Esquema 3.42).

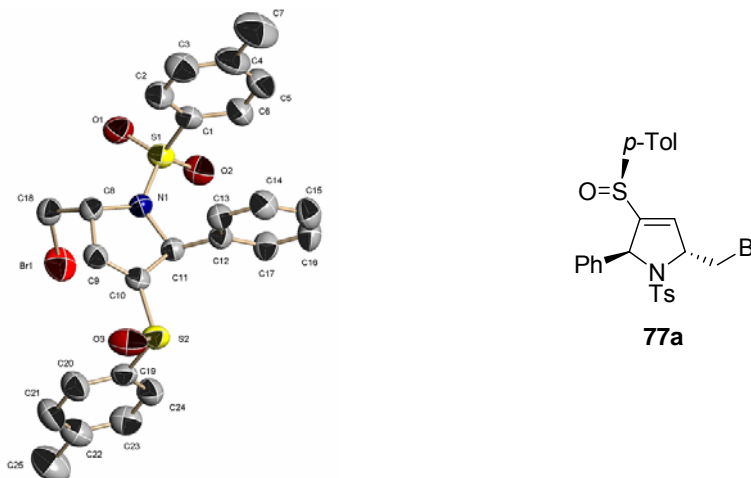


Sin embargo, sorprendentemente, el tratamiento de **22a** con 2.0 equiv de TBATB en presencia de K_2CO_3 , condujo a la síntesis exclusiva de los correspondientes dihidropirroles **76a-cis** y **77a-trans**, con buena diastereoselectividad (80:20) a favor del diastereoisómero 2,5-*cis* (Tabla 3.3, entrada 1). Además, en este caso el proceso sí demostró ser general independientemente del resto en α al grupo sulfonamida, pudiendo obtenerse derivados alquílicos como *i*-propilo (entrada 2) o *n*-butilo (entrada 3), con diastereoselectividades mejoradas respecto al resto arilo.

Tabla 3.3 Bromociclación de dienil sulfonas **22**.

Entrada	SP	R	P	t	Rto global	rd	76 (%)	77 (%)
1	22a	Ph		2 d	71	80:20	56	15
2	22b	<i>i</i> Pr		7 d	57	87:13	48	9
3	22c	<i>n</i> Bu		7 d	57	90:10	57	-
4	22d	Ph		6 d	58	-	41	17
5	22e	Ph		6 d	57	80:20	49	8
6	22f	Ph		7 d	63	20:80	14	49

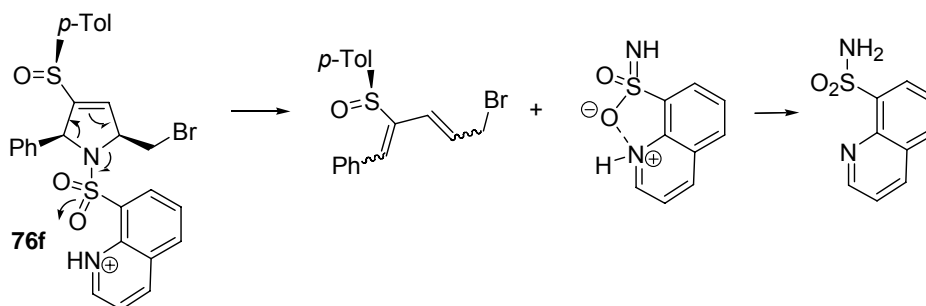
La estereoquímica absoluta de los diferentes estereocentros de la molécula, así como la estabilidad del grupo sulfinilo a lo largo del proceso se aseguró a través del análisis de difracción de rayos X del diastereoisómero **77a** (Figura 3.2).

Figura 3.2 Estructura de rayos X del isómero *trans* **77a**, sin mostrar los H para mayor claridad.

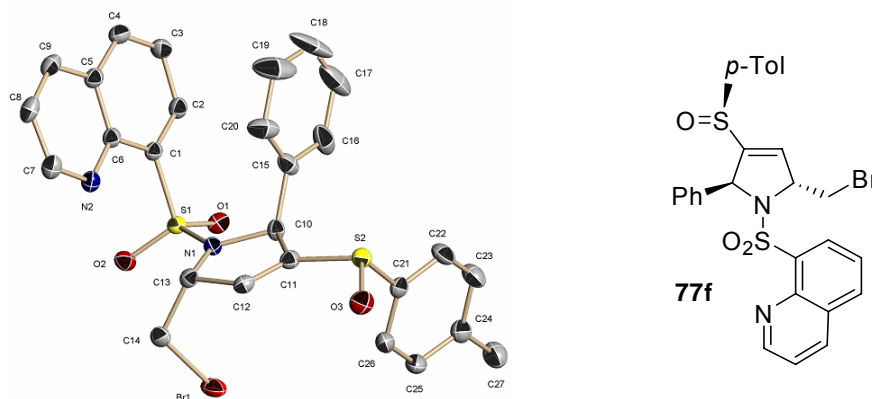
Con el propósito de lograr nuevas mejoras en el proceso, se investigó la influencia del resto unido al grupo sulfonamida en la etapa de ciclación. Por una parte, la reacción con nuevas aril

sulfonamidas con grupos electroattractores (nitro) o grupos alquílicos ramificados (2,4,6-*i*-propilfenilsulfonamida) no afectó de forma significativa a la diastereoselectividad del proceso, aunque deterioró ligeramente el rendimiento global (Tabla 3.3, comparar entradas 1, 4 y 5). Como se muestra, de forma inesperada, al someter la 8-quinolilsulfonamida **22f** a las condiciones de ciclación, la diastereoselectividad se invirtió completamente para obtener el isómero **77f-trans** de forma mayoritaria, en relación 80:20 (entrada 6). Por otra parte, aunque el isómero minoritario **76f-cis** se aísla en un primer momento, resultó inestable a la purificación en gel de sílice, fragmentándose para generar, entre otros productos, lo que se asignó tentativamente como 8-quinolilsulfonamida. Esto podría ocurrir a través del proceso descrito en el Esquema 3.43, donde el nitrógeno cargado positivamente en el anillo de quinolilo podría promover la ruptura del ciclo (especialmente tensionado en este caso por el mayor volumen estérico del anillo de quinolilo y la disposición relativa *cis* en las posiciones 2 y 5) para generar la quinolil sulfonamida tras protonación de la especie intermedia en medio ácido.¹⁶⁹

Esquema 3.43



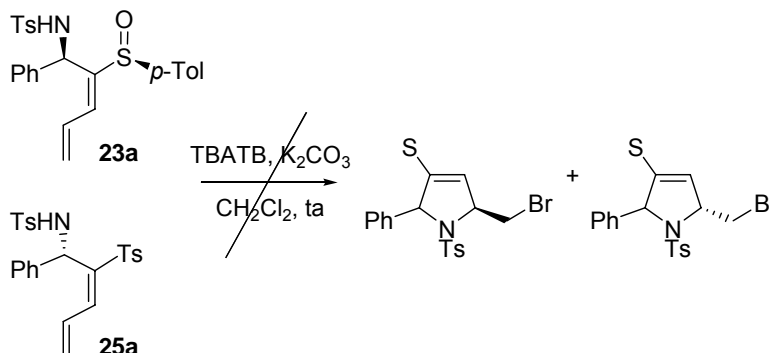
De nuevo, para asegurar la asignación estructural se realizó el análisis de difracción de rayos X del isómero mayoritario sólido **77f** (Figura 3.3).

 Figura 3.3 Estructura de rayos X del isómero **77f-trans**, sin mostrar los H para mayor claridad.


¹⁶⁹ Un ejemplo de ruptura de ciclos análogos para generar dienios de este tipo: Craig, D.; Fischer, D. A.; Kernal, Ö.; Marsh, A.; Plessner, T.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 3095-3128.

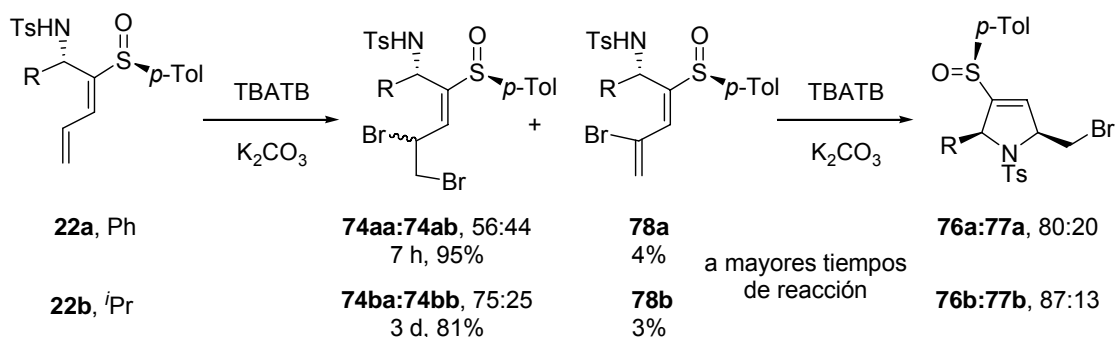
También en esta ocasión, el estado de oxidación del azufre y la configuración relativa en C-1 resultaron determinantes en el proceso, dado que **23a** y **25a** sólo conducen a productos de descomposición bajo las condiciones de reacción (Esquema 3.44).

Esquema 3.44



Para tratar de justificar estos resultados se llevó a cabo un análisis pormenorizado del proceso a diferentes tiempos de reacción. Con la intención de identificar posibles intermedios, se reprodujo el experimento con **22a** interrumpiendo la reacción a tiempos cortos (Esquema 3.45). En esta ocasión se llegó a un crudo de reacción más complejo, donde se aislaron mayoritariamente los dibromo derivados **74aa:74ab** en relación aproximada 1:1, junto con trazas de **78a**. Lo que resultó más sorprendente, fue el hecho de que mezclas diastereoméricas 56:44 de **74aa:74ab** fueran intermedios en el proceso de formación de dihidropirroles **76a:77a** en relación 80:20. Al llevar a cabo el proceso análogo con el *i*-propil derivado **22b**, se obtuvieron de nuevo mezclas de dibromos **74ba:74bb** poco enriquecidas como precursores de dihidropirroles **76b:77b** (87:13), junto con una pequeña proporción de **78b**.

Esquema 3.45

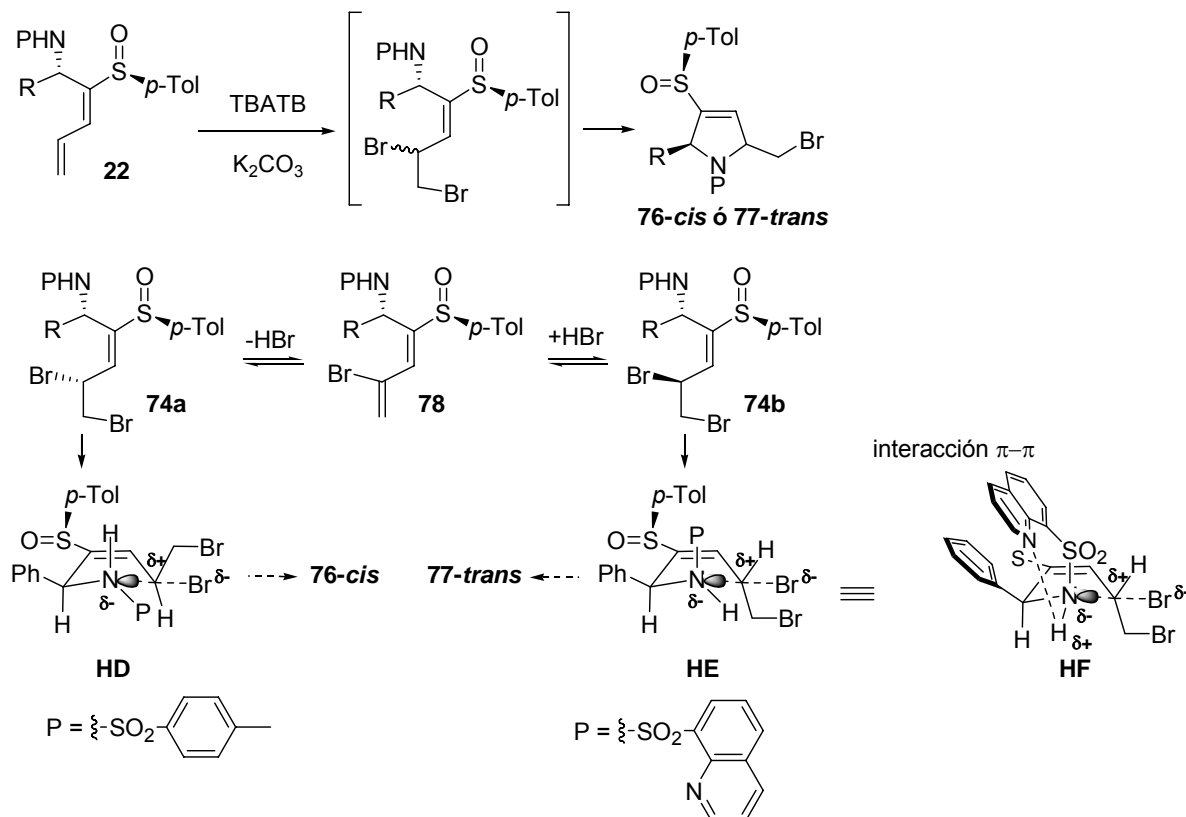


Por otra parte, intentos de ciclación de los intermedios **74** con otras bases han puesto de manifiesto un papel muy relevante del TBAB en la eficiencia y rendimiento del proceso de ciclación. Así, mientras que el tratamiento de la mezcla de dibromuros **74** únicamente con K_2CO_3 provoca la

formación de mezclas complejas de cicloaductos, el empleo de DBU da lugar a los correspondientes dihidropirroles **76:77** en baja proporción (25%), y DABCO sólo produce mezclas de intermedios acíclicos sin evolución a los ciclos deseados.

Todo esto ha provocado el planteamiento de la secuencia descrita en el Esquema 3.46 como posible curso de reacción. Es probable que en las condiciones básicas de reacción exista un equilibrio entre los dibromo derivados **74a** y **74b** a través del bromuro vinílico **78**, que se favorecería en presencia de ión bromuro procedente de TBATB. Los resultados experimentales han llevado a postular que la naturaleza del grupo sulfonamida podría determinar el diastereoisómero **74** favorecido frente al proceso de ciclación, a través de un balance de energías entre los estados de transición **HD** y **HE**. Aunque la aproximación en **HD** estaría favorecida desde el punto de vista estérico (fenilo, P y CH₂Br en disposición relativa *anti*), podría ocurrir que, al modificar la naturaleza del grupo protector P, el estado de transición **HE** estuviera favorecido, para generar el diastereoisómero **77** como producto mayoritario. En el caso de **22f**, una interacción π,π -estabilizante entre los anillos de fenilo y quinolilo podría contribuir a tal efecto. En el estado de transición **HF** se describe también la posible participación adicional del nitrógeno del quinolilo a través de un enlace de hidrógeno con el protón de la sulfonamida para contribuir a una mayor estabilización del intermedio.

Esquema 3.46 Propuesta de curso estereoquímico para el proceso de bromociclación de **22**.

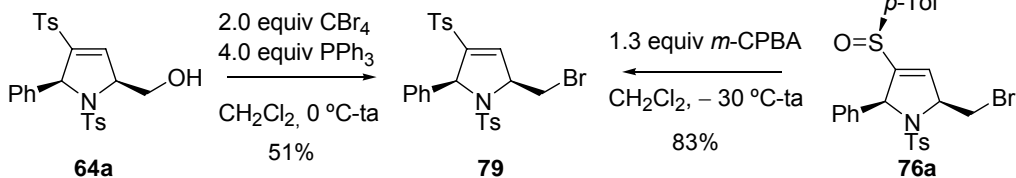


El examen de la reactividad de derivados alquílicos ($R = {}^i\text{Pr}$, ${}^n\text{Bu}$) con 8-quinolil sulfonamidas que pudieran corroborar esta hipótesis queda fuera de la presente memoria y se llevará a cabo en el grupo de investigación en un futuro próximo.

3.4.3. Correlación estereoquímica entre hidroxi, bromo y yodometil dihidropirroles.

Con el propósito de asegurar la asignación de los dihidropirroles obtenidos por las distintas vías y teniendo en cuenta los análisis de rayos X de **77a-trans** y **77f-trans** se realizaron los experimentos detallados a continuación. Por una parte, se correlacionaron los derivados *cis*, según se muestra en el Esquema 3.47.

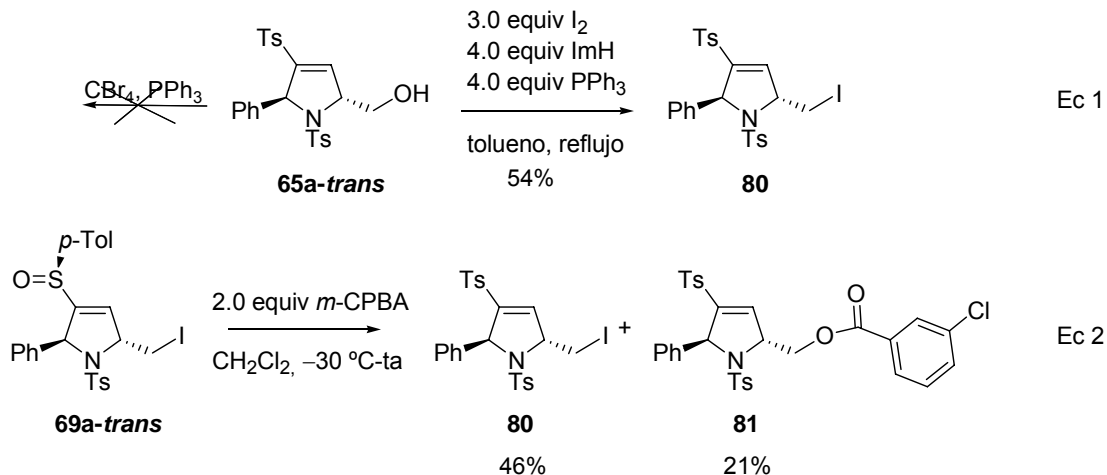
Esquema 3.47 Correlación estereoquímica de los aductos 2,5-*cis* disustituidos **64a/76a**.



La bromación del hidroximetil dihidropirrol **64a-cis** con $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ condujo en rendimiento moderado al 4-sulfonyl bromometil dihidropirrol **79**. Del mismo modo, pudo accederse a **79** por oxidación del grupo sulfinilo del sulfinil dihidropirrol **76a-cis** mediante tratamiento con *m*-CPBA, lo cual permitió confirmar la estereoquímica relativa de los productos mayoritarios obtenidos por ambas vías.

A continuación, se examinaron los aductos *trans* (Esquema 3.48). Dado que la reacción con CBr_4 no condujo al producto bromado, esta vez se decidió acceder al yododerivado mediante reacción con I_2/PPh_3 , para obtener **80** en rendimiento moderado.

Esquema 3.48 Correlación estereoquímica de los productos 2,5-*trans* disustituidos **65a/69a**.



Por otra parte, la oxidación del sulfinil yodometil dihidropirrol **69a** produjo el mismo compuesto **80** en rendimiento moderado, junto con producto de desplazamiento de yodo por ácido *m*-clorobenzoico **81**. De esta manera fue posible relacionar también las estereoquímicas relativas de los cicloaductos *trans*.

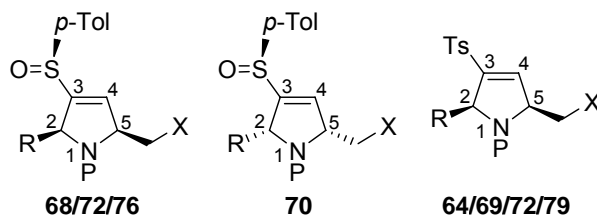
3.4.4. Asignación estructural de los dihidropirroles 2,5-disustituídos: comparativa *cis/trans*.

La asignación estructural de los dihidropirroles obtenidos hasta el momento, con diferente funcionalización, ha resultado una tarea compleja, debido a la peculiaridad de estos compuestos que presentan ambos protones del metileno completamente diferenciados, con *J* legibles en la mayoría de los casos y en algunas ocasiones cercanas a las de los anillos de piperidina.

A continuación se resume un pequeño estudio comparativo entre los diferentes dihidropirroles 2,5-*cis* y 2,5-*trans* obtenidos, con el cual se pretende completar el análisis estructural de esta familia de productos, aseguradas en algunos de ellos por análisis de rayos X (configuraciones absolutas), mediante estudios de correlación o experimentos NOE (configuraciones relativas). El resto se han asignado por analogía con ellos, como se detalla en las tablas 3.4 y 3.5.

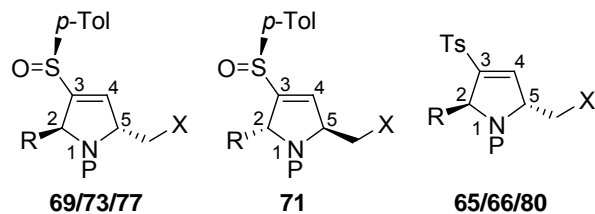
Para facilitar la comprensión, se ha conservado la numeración de los diferentes heterociclos, independientemente de la preferencia en la nomenclatura descrita posteriormente en la parte experimental.

Según esto, en las siguientes tablas están esquematizados los datos más significativos para ambas series de productos 2,5-*cis* (Tabla 3.4) y 2,5-*trans* (Tabla 3.5) relativos a los espectros de ^1H RMN (CDCl_3). En ellas encontramos como diferencia fundamental el valor de $J_{\text{H-5/H-2}}$, muy inferior en la serie *cis* (0-2.6 Hz) respecto a la *trans* (4.6-5.9 Hz). Este comportamiento es general para todos los casos independientemente de la sustitución (R, P o X), el estado de oxidación del azufre o la configuración absoluta de C-2 y C-5. Además, es significativo que las $J_{\text{H-5/CH}_2}$ mayores o iguales a 9 Hz pertenecen en todos los casos a los diastereoisómeros 2,5-*cis*. Otras tendencias frecuentes para los hidroxi y halo derivados, aunque no generalizables, son el desplazamiento a menor campo de los protones del metileno para la serie *trans* (CH_2 : 3.65-4.04 ppm; CH_2' : 3.75-4.32 ppm) respecto a la *cis* (CH_2 : 3.13-3.92 ppm; CH_2' : 3.20-4.13 ppm) o la mayor proximidad entre ambos, representado en la tabla como ΔCH_2 (*trans*: 0-0.43 ppm; *cis*: 0.38-0.54 ppm). Igual ocurre con H-2 para la mayor parte de los ciclos ($\text{H-2}_{\text{trans}}$: 4.23-5.76 ppm; H-2_{cis} : 3.84-5.60 ppm).

Tabla 3.4 Comparativa entre dihidropirroles 2,5-*cis* disustituidos.

Entr	Compuesto- R/X	P	H-2 (ppm)	H-5 (ppm)	$J_{H-5/H-2}$ (Hz)	J_{H-5/CH_2} (Hz)	CH_2/CH_2' (ppm)	ΔCH_2^a (ppm)
1	76a -Ph/Br		4.89, s	4.80, ddt	0	9.5, 3.9	3.44/3.84	0.40
2	76b - <i>i</i> Pr/Br		3.86, dt	4.49, dddd	1.7	11.2, 4.0	3.32/3.82	0.50
3	76c - <i>n</i> Bu/Br		3.96, t	4.52, ddt	1.6	10.4, 3.9	3.29/3.81	0.52
4	76d -Ph/Br		5.19, t	5.11, ddt	2.0	9.0, 3.9	3.51/3.89	0.38
5	76e -Ph/Br		5.03, t	5.14, ddt	1.8	7.8, 6.3	3.20/3.20	0
6	76f -Ph/Br		5.45, t	5.52, ddt	2.0	10.2, 3.9	3.59/4.13	0.54
7	68a -Ph/I		4.86, t	4.74, ddt	2.0	10.5, 3.9	3.21/3.68	0.47
8 ^b	68a -Ph/I		5.06, t	4.75, ddt	2.0	10.5, 3.7	2.97/3.55	0.58
9	70a -Ph/I		4.69, m	4.69, m	-	9.8, 3.7	3.28/3.71	0.43
10	68b - <i>i</i> Pr/I		3.84, t	4.49, dt	1.6	11.7, 3.9	3.13/3.66	0.53
11	72a -Ph/H		4.92, t	4.71, qt	1.9	-	-	-
12	64a -Ph/OH		5.60, dd	4.62, ddt	2.2	0	3.92/3.92	0
13	67a -Ph/ OCO <i>p</i> -BrPh		5.58, dd	4.97, ddt	2.6	4.6, 3.4	4.62/4.90	0.28
14	64b - <i>i</i> Pr/OH		4.55, dt	4.33, dddd	2.6	7.5, 5.1	3.67/3.80	0.13
15	79 -Ph/Br		5.54, dd	4.85, ddt	2.6	9.0, 3.8	3.51/3.90	0.39

^aDiferencia en ppm entre CH₂ y CH₂'; ^bDatos de ¹H RMN (300MHz, C₆D₆).

Tabla 3.5 Comparativa entre dihidropirroles 2,5-*trans* disustituídos.


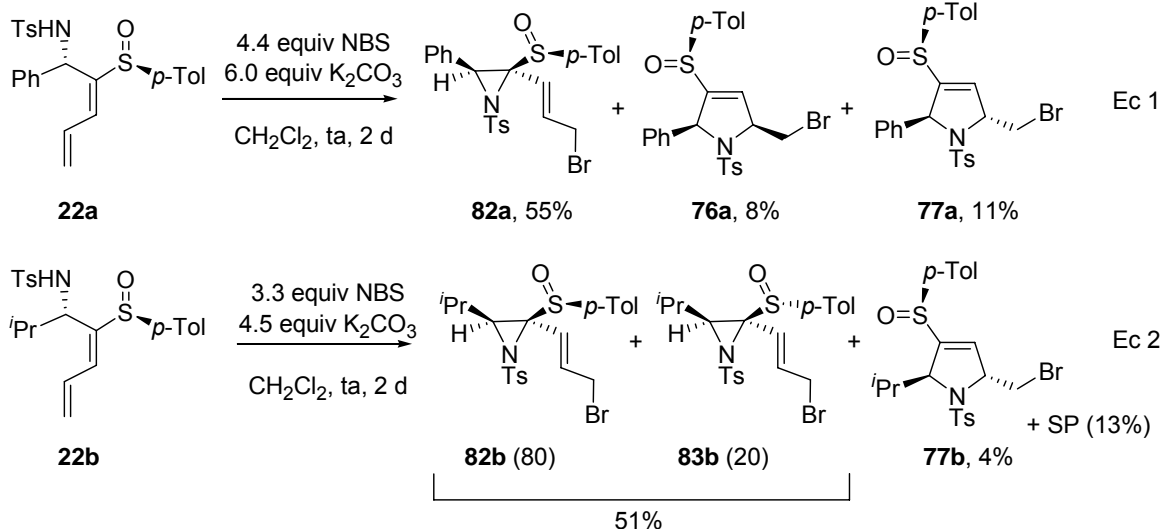
Entr	Compuesto- R/X	P	H-2 (ppm)	H-5 (ppm)	$J_{H-5/H-2}$ (Hz)	J_{H-5/CH_2} (Hz)	CH_2/CH_2' (ppm)	ΔCH_2^a (ppm)
1	77a -Ph/Br		5.05, m	5.05, m	-	-	4.01/4.01	0
2 ^b	77a -Ph/Br		5.32, dd	4.56, m	5.1	5.7, 2.1	3.59/4.01	0.42
3	77b - ⁱ Pr/Br		4.23, ddd	4.89, m	4.9	6.2, 2.4	3.87/3.96	0.09
4	77d -Ph/Br		5.13, dd	5.65, tt	5.1	4.6, 1.7	3.80/4.23	0.43
5	77e -Ph/Br		5.03, dd	5.34, m	4.6	6.2, 2.4	3.86/4.00	0.14
6	77f -Ph/Br		5.09, dd	6.64, ddt	5.1	5.1, 2.1	4.04/4.32	0.28
7	69a -Ph/I		5.04, dd	4.80, ddt	5.1	6.0, 2.3	3.83/3.90	0.07
8 ^b	69a -Ph/I		5.32, dd	4.23, m	5.1	5.5, 1.9	3.80/3.90	0.10
9	71a -Ph/I		5.64, dd	4.76, m	5.1	7.1, 2.5	3.75/3.89	0.14
10	69b - ⁱ Pr/I		4.26, ddd	4.64, ddd	4.7	6.8, 2.2	3.65/3.84	0.19
11	73a - Ph/CH ₂ Ts		4.48, dd	5.42, td	4.9	7.9, 0	3.02/3.75	0.73
12	80a -Ph/I		5.67, dd	4.83, ddt	5.4	7.4, 2.4	3.76/3.95	0.19
13	65a -Ph/OH		5.76, dd	4.67, ddt	5.9	2.0, 1.7	4.00/4.16	0.16
14	66a -Ph/OAc		5.71, dd	4.90, m	5.4	7.1, -	4.37/4.90	0.53
15	65b - ⁱ Pr/OH		4.81, ddd	4.34, dtd	4.9	3.1, 3.1	3.70/4.06	0.36

^aDiferencia en ppm entre CH₂ y CH₂'; ^bDatos de ¹H RMN (300MHz, C₆D₆).

3.4.5. Síntesis de 2-sulfinil 2-vinil aziridinas 3-sustituidas.

A continuación se describe brevemente la ampliación del estudio de los procesos de halociclación de dienil sulfonamidas **22** empleando *N*-bromosuccinimida como agente halogenante. Estas nuevas condiciones generaron de modo inesperado la formación mayoritaria de *N*-sulfinil aziridinas **82** (Esquema 3.49). Por falta de tiempo, solamente se examinaron los derivados de fenilo e *i*-propilo **22a** y **22b**, detectando la formación de un único isómero en el nuevo carbono asimétrico cuaternario generado en las aziridinas **82**.

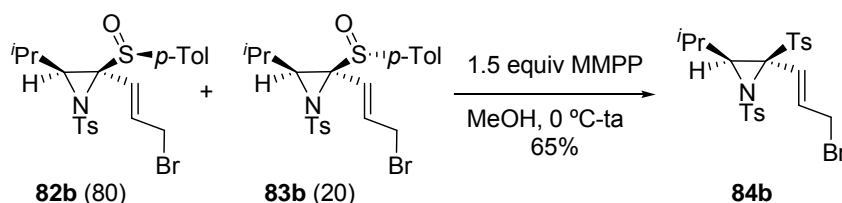
Esquema 3.49 Preparación de vinil aziridinas **82/83** desde sulfonamidas **22**.



En ambas pruebas se aislaron mezclas de productos (Esquema 3.49). El compuesto **22a** produce la aziridina **82a** en 55% de rendimiento, junto con fracciones minoritarias de dihidropirroles **76a** y **77a** (ec 1). Por otra parte, el compuesto **22b** dio lugar a una mezcla de aziridinas con resto *i*-propilo **82b** inestables en gel de sílice, obteniéndose el producto de epimerización en el azufre **83b** inseparable de **82b**, tras cromatografía en columna, junto con pequeñas proporciones de dihidropirrol **77b** y producto de partida sin reaccionar (ec 2). Nuevos intentos de purificación de la mezcla **82b:83b** condujeron a la pérdida de masa y a una mayor diastereomerización en el azufre.

Para confirmar que **82b** y **83b**, que contienen un sulfóxido alílico, son epímeros en el azufre y con el objetivo de obtener productos estables, se llevó a cabo la oxidación en el azufre de las sulfinil aziridinas **82b:83b** con MMPP, para obtener un único isómero **84b** en buen rendimiento (Esquema 3.50).

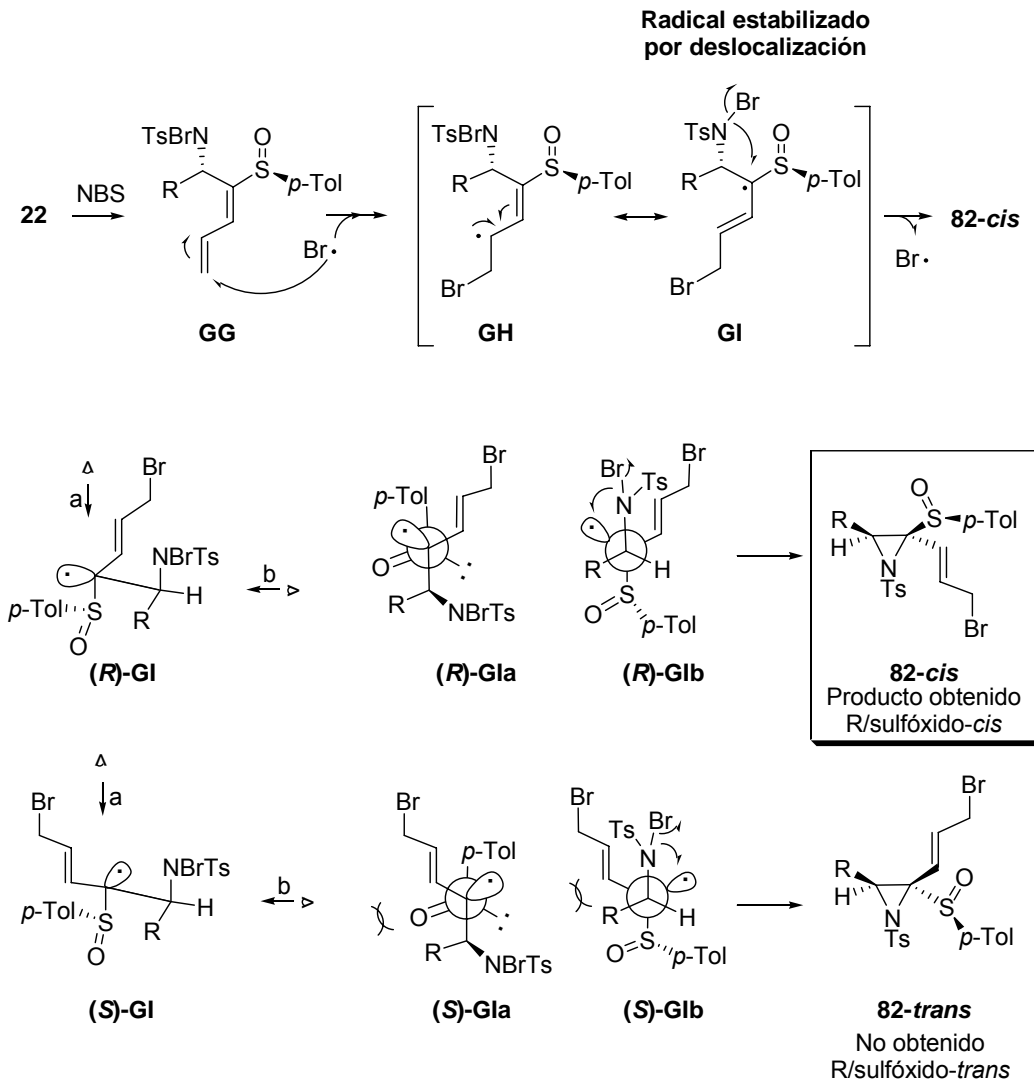
Esquema 3.50



El curso estereoquímico del proceso podría justificarse mediante un mecanismo tipo radicalario como el que se muestra en el Esquema 3.51.¹⁷⁰ Es probable que el tratamiento de la sulfonamida **22** con exceso de NBS genere en primer lugar la *N*-bromo sulfonamida **GG**,¹⁷¹ susceptible de reaccionar con radical bromo presente en el medio para obtener el radical intermedio **GH**. El análisis de las formas resonantes de **GH** permiten identificar a **GI** como el intermedio de menor energía estabilizado por el grupo sulfinilo en α . En el esquema se muestra un estudio conformacional de los dos posibles radicales intermedios diastereoméricos, (**R**)-**GI** y (**S**)-**GI**, precursores de los productos *R*/sulfóxido-*cis* (**82**) y *trans* (no obtenido). Se propone que la disposición antiperiplanar de los sustituyentes más voluminosos, el carbono quiral de la sulfonamida y el *p*-tolilo determinen la conformación de mínima energía para ambos radicales diastereoméricos. Las estructuras tipo Newman **a** y **b** ilustran la disposición espacial de ambos radicales, donde los diastereómeros (**R**)-**GI** presentan una mayor alternancia, siendo responsables de la formación de **82**.

¹⁷⁰ Un ejemplo reciente de proceso radicalario entre aminas y alquenos empleando NBS y en ausencia de iniciadores radicalarios: Yang, X.; Yudin, A. K. *Synlett*, **2007**, 18, 2912-2918.

¹⁷¹ El tratamiento de TsNH₂ con cantidades equimolares de NBS genera especies estables de tipo TsNHBr: (a) Talluri, S. K.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 855-857. (b) Wang, Z.; Zhang, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1863-1866.

Esquema 3.51 Propuesta de curso estereoquímico para la formación de vinil aziridinas **82-cis**.

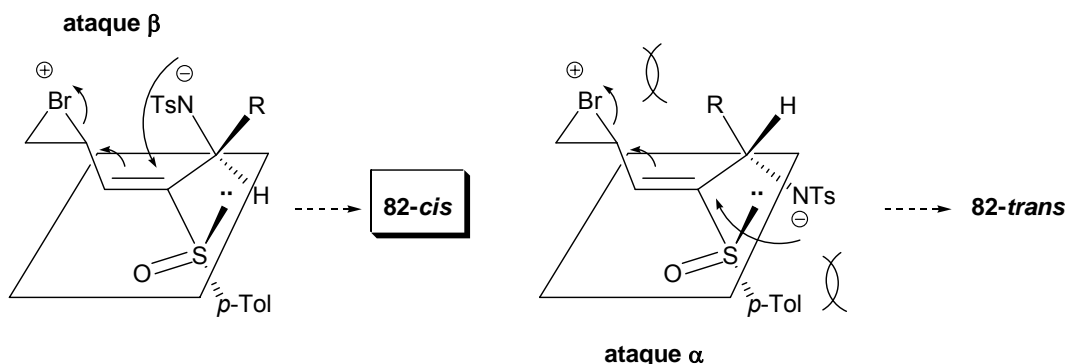
Aunque la preferente formación de aziridinas frente a pirrolidinas¹⁷² sugiere un curso de reacción radicalario para este caso, donde existe la posibilidad de estabilización del radical precursor de la ciclación 3-*exo-tet*, por el momento, en ausencia de experimentos con aditivos o iniciadores que nos permitan confirmar esta hipótesis, no se puede descartar un proceso de tipo iónico como el que se muestra en el Esquema 3.52.¹⁷³ En estos modelos, el ataque nucleófilo de la

¹⁷² Aunque ambas ciclaciones están favorecidas por las reglas de Baldwin (3-*exo-tet* o 3-*exo-trig* para aziridinas y 5-*exo-tet* para pirrolidinas), la formación de ciclos tensionados de aziridina requiere una mayor energía de formación que hace su obtención menos favorable. Para estudios teóricos comparativos de energías de formación de aziridinas, azetidinas, pirrolidinas y piperidinas, ver: Vainer, E.; Ball, D. W. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2000**, 496, 175-183.

¹⁷³ Precedentes de halociclación de aminas alílicas para la síntesis de aziridinas, donde se han considerado mecanismos iónicos: (a) Krow, G. R.; Gandla, D.; Guo, W.; Centafont, R. A.; Lin, G.; DeBrosse, C.; Sonnet, P. E.; Ross, C. W.; Ramjit, H. G.; Carroll, P. J.; Cannon, K. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2114-2121. (b) Minakata,

sulfonamida sobre C-1 transcurre preferentemente por la cara β , minimizando las interacciones del grupo R y sulfonamido con el grupo sulfinilo, que adopta una conformación *S-cis* ($C=C/S=O$),¹⁷⁴ y el resto en posición alílica.

Esquema 3.52 Alternativa iónica para la formación de aziridinas **82-cis**.



3.4.6. Síntesis de tetrahidropiridinoles: adición nucleófila intramolecular seguida de transposición [2,3]-sigmatrópica.

Los primeros estudios de adición nucleófila intramolecular del nitrógeno sobre la posición terminal del dieno para generar piridinas tipo **85a** se realizaron sobre la sulfonamida **23a** de configuración *R* en C-1. Para ello se evaluaron métodos basados en el empleo de carbonatos en condiciones acuosas (método A) o en condiciones anhidras (método B). Sin embargo, al llevar a cabo los experimentos descritos en la Tabla 3.6, se pudo observar la formación exclusiva del tetrahidropiridinol **86a-trans** sin detectar el vinil sulfóxido **85a**. Como puede extraerse de la tabla, el método en condiciones acuosas favorece tanto el rendimiento como la diastereoselectividad del proceso (comparar entradas 1 y 2).

S.; Morino, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3335-3337. (c) Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4842-4845. La halogenación de α -hidroxi ésteres α,β -insaturados para formar bromo epóxidos, proceso análogo al nuestro, es conocida y considerada como proceso iónico: (d) Ben Ayed, T.; Amri, H.; El Gaid, M. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9621-9628.

¹⁷⁴ Para estudios conformationales de vinil sulfóxidos ver: Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7952-7958.

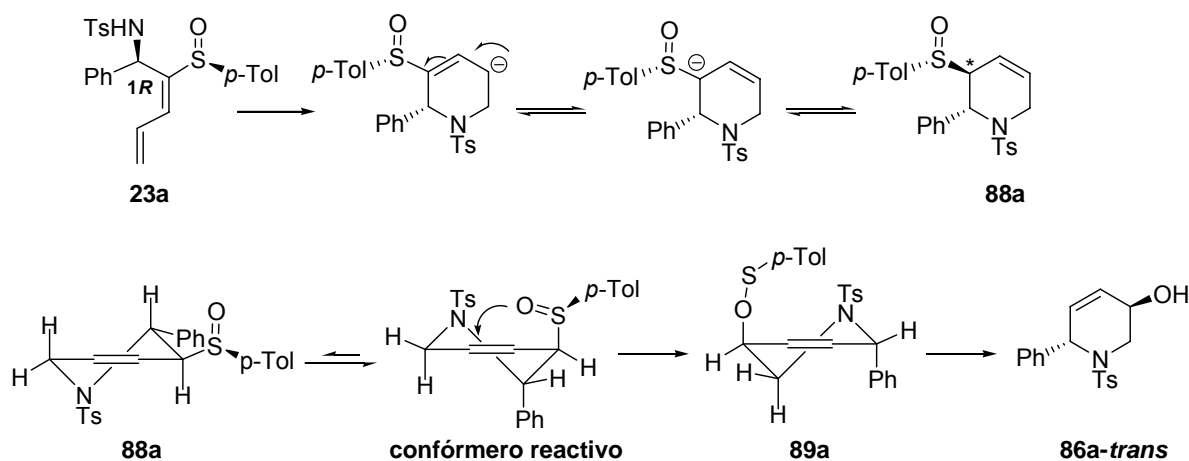
Tabla 3.6 Ciclación de **23a** por adición nucleófila intramolecular/[2,3]-sigmatrópica en medio básico.

Entrada	Método ^a	t	conv 86/87 (%)	rto 86/87 (%)	rd 86:87
1	A	4 d	100	64	100:0
2	B	2 d	100	40	96:4 ^b

^aMétodos: **A**: 4.0 equiv K₂CO₃, DMF:H₂O (10:1), 50-60 °C; **B**: 2.0-3.0 equiv Cs₂CO₃, DMF, 60-70 °C.

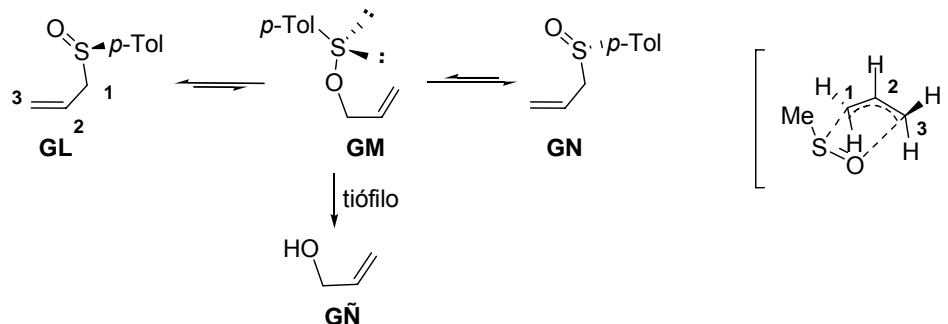
^bEn ausencia de borboteo de argón.

La formación del piperidinol **86a** es necesario justificarla a través del proceso en cascada descrito en el Esquema 3.53. Así, el vinil sulfóxido **85a** formado inicialmente por adición Michael intramolecular de la sulfonamida sobre la posición terminal del dieno debe isomerizarse en condiciones básicas al alil sulfóxido **88a**, susceptible de sufrir la transposición [2,3]-sigmatrópica y, tras hidrólisis del sulfenato intermedio **89a**, producir finalmente el alcohol alílico **86a** con total estereocontrol. Los dos puntos clave en el excelente control del proceso son la generación del estereocentro en α al sulfóxido en el intermedio alílico, donde la protonación ocurre exclusivamente por la cara α, y la transposición sigmatrópica, que, como cabía esperar, transcurre de forma suprafacial.

Esquema 3.53 Propuesta de curso estereoquímico para la formación de **86a**.

El proceso de transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos ha sido aplicado con éxito en nuestro grupo de investigación a la síntesis estereocontrolada de hidroxi dihidropiranos.⁸² En la bibliografía reciente, esta estrategia ha generado buenos resultados en la obtención de alcoholes alílicos, cuyas principales ventajas residen en la excelente transferencia de quiralidad y en la fácil eliminación del sulfóxido, que normalmente no está presente en los objetivos sintéticos (Esquema 3.54).¹⁷⁵ El mecanismo de esta reacción es de tipo pericíclico y transcurre a través de un estado de transición de cinco miembros, minimizando las interacciones no enlazantes.¹⁷⁶ En el caso de sistemas más sustituidos normalmente esto requiere una disposición pseudoecuatorial de los sustituyentes en C-1 y C-3 para evitar interacciones alílicas 1,3.¹⁷⁷ El proceso transcurre de modo suprafacial y en general conduce a dobles enlaces *E*. Otros aspectos destacados de esta transformación es que la configuración del azufre no afecta a la estereoquímica de la transposición (aunque si puede favorecer o desfavorecer el proceso al variar la posición del sustituyente del azufre en el estado de transición)¹⁷⁸ o que polaridad del disolvente en general beneficia el proceso de conversión sulfóxido-sulfenato.¹⁷⁹

Esquema 3.54



En lo relativo a la presente investigación, a continuación se llevó a cabo un estudio similar con la sulfonamida **22a** con configuración *S* en C-1. Como se observa en los resultados mostrados en la Tabla 3.7, el proceso resultó mucho menos eficaz, aislándose los tetrahidropiridinoles junto con el vinil sulfóxido **90a** en condiciones acuosas (Método A, entradas 1 y 2) o producto de aromatización **91** en condiciones anhidras (Método B, entrada 3). En este punto se observó una notable mejora en el rendimiento al borbotejar argón durante unos minutos sobre los crudos de

⁸² Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

¹⁷⁵ (a) Chuard, R.; Giraud, A.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4323-4325. (b) Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519-7523. (c) Wang, T.; Love, J. *Synthesis* **2007**, 2237-2239.

¹⁷⁶ (a) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077-9078. (b) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6682-6683.

¹⁷⁷ Goodwin, T. E.; Ratcliff, D. G.; Crowder, C. M.; Seitzinger, N. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 815-820.

¹⁷⁸ Aggarwal, V. K.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 101-104.

¹⁷⁹ Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876.

reacción, previamente a su sellado (comparar entradas 1 y 2). Además, largos tiempos de reacción resultaron en un deterioro de la relación diastereomérica **ent-86a:ent-87a** (92:8-79:21).

Por otra parte, el empleo de Cs₂CO₃ en condiciones acuosas (entrada 4) produjo un aumento en el rendimiento, aunque con menor diastereoselectividad *trans/cis* (**ent-86:ent-87**, 70:30). Nuevas condiciones mediante el uso de DABCO en DMF:H₂O o tolueno sólo generaron mezclas complejas de productos difíciles de separar por cromatografía (entradas 5 y 6).

Tabla 3.7 Síntesis de tetrahidropiridinas **86a-90a** desde la sulfonamida **22a**.

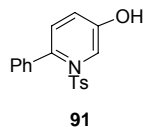
22a			ent-89a	90a	ent-86a	ent-87a
Entrada	Método ^a	t	ent-89:90: ent-86+ent-87	ent-86:ent-87	Rto 90a (%)^b	Rto ent- 86:ent-87 (%)
1	A	4 d	0:49:51	92:8	17	24 ^c
2	A	12 d	0:5:95	79:21	7	43
3	B	1 d	0:0:100	95:5	-	38 ^d
4	C	2 d	0:0:100	70:30	-	62
5	D	6 d	16:22:62	72:28	-	-
6	E	5 d	0:43:57	30:70	-	-

^aMétodos: **A**: 4.0 equiv K₂CO₃, DMF:H₂O (10:1), 50-60 °C; **B**: 2.0-3.0 equiv Cs₂CO₃, DMF, 60-70 °C; **C**: 2.0-3.0 equiv Cs₂CO₃, DMF:H₂O (10:1), 60-70 °C; **D**: 2.0 equiv K₂CO₃, 2.0 equiv DABCO, DMF:H₂O (10:1), 60°C; **E**: 4.0 equiv DABCO, tolueno, 70 °C.

^bLa estereoquímica en la posición bencílica para **90a** no está confirmada, debido a la presencia de procesos de epimerización en este centro, ver explicación a continuación.

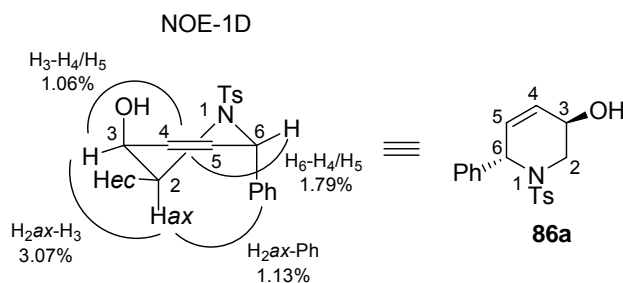
^cEn ausencia de borboteo de argón.

^dAdicionalmente se recuperó un 12% del producto aromatizado **91**:



El análisis estructural de los tetrahidropiridinoles **86** obtenidos desde **23a** (Tabla 3.6, entrada 1) nos ha permitido establecer la configuración relativa *trans* en las posiciones 3 y 6, en base al valor de las *J* obtenidas por ¹H RMN y estudios NOE, tal y como se ha resumido en el Esquema 3.55.

Esquema 3.55



H_{2ax} : 3.21 ppm, dd, $J = 15.0$, **3.4** Hz

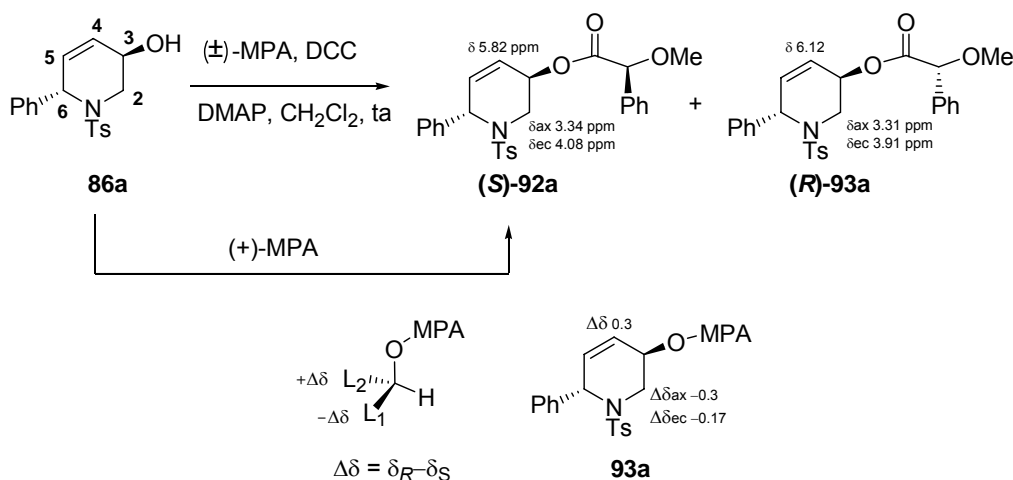
H_{2ec} : 3.67 ppm, dd, $J = 15.0$, **0.8** Hz

H_3 : 3.99 ppm, dt, $J = 10.5$, **3.3** Hz

H_6 : 5.65 ppm, d, $J = 4.0$ Hz

A continuación, se decidió estudiar la estereoquímica absoluta del centro asimétrico que soporta el grupo hidroxilo mediante derivatización del mismo con ácido metoxi fenil acético (MPA) según el método de Quiñoá y Riguera, con el objetivo de asegurar que, efectivamente se trataba de este producto *trans* (**86a**) y no su enantiómero. Por esto, se hizo reaccionar el alcohol **86a** con (\pm)-MPA y (+)-(*S*)-MPA, según se muestra en el Esquema 3.56.

Esquema 3.56



Estos autores proponen una conformación para el fragmento $L_2L_1\text{CHO-COC}\alpha\text{HPh-OMe}$ donde $C\alpha\text{OMe}$, C=O , y el C-H están eclipsados. En el producto (**R**)-**93a** se observa un apantallamiento en los protones del metileno y desapantallamiento en H-4 debido a la influencia del

fenilo. Según esto, el enantiómero **86a** sería el que cumpliría los signos esperados para la $\Delta\delta$ de acuerdo a las reglas descritas.¹⁸⁰

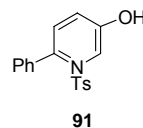
Sin embargo, lo sorprendente fue comprobar que, al derivatizar el alcohol **ent-86a** obtenido por ciclación de **22a** en condiciones anhidras (Tabla 3.7, entrada 2) conducía al mismo producto (**S-92a**) (en lugar de **ent-(R)-93a**, ver Tabla 3.8). La posibilidad de haber obtenido mezclas de enantiómeros en los distintos experimentos de las Tablas 3.6 y 3.7, nos hizo reevaluar el proceso, derivatizando todas las muestras obtenidas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3.8 Análisis de la pureza óptica de los piperidinoles **86a** obtenidos por ciclación de **23a** y **22a**.

Entrada	SP	Método ^a	86a + ent-86a (%)	trans:cis	86:ent-86 ^c
1	23a	A	64	100:0	100:0
2	23a	B	40	96:4	100:0
3	22a	A	43	79:21	33:67
4	22a	B	38 ^b	95:5	100:0
5	22a	C	62	70:30	76:24

^aMétodos: **A**: 4.0 equiv K₂CO₃, DMF:H₂O (10:1), 50-60 °C; **B**: 2.0-3.0 equiv Cs₂CO₃, DMF, 60-70 °C; **C**: 2.0-3.0 equiv Cs₂CO₃, DMF:H₂O (10:1), 60-70 °C.

^bAdicionalmente se recuperó un 12% del producto aromatizado **91**:

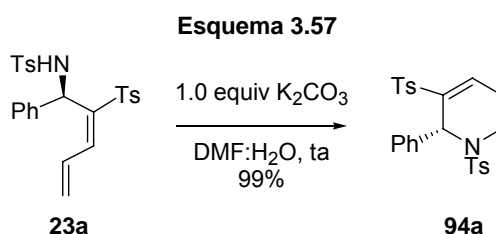


^cRelación equivalente a la de (**S-92a**:**ent-(R)-93a**) extraída del espectro de ¹H RMN tras la derivatización.

¹⁸⁰ (a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577. Para una revisión de la determinación de la configuración absoluta por RMN: (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.

Estos resultados revelan la epimerización en la posición bencílica del producto **22a** durante el proceso de ciclación, poco eficiente para este diastereómero (Tabla 3.8, entradas 3-5). Como se extrae de la tabla, el producto **23a**, cuya ciclación está claramente favorecida, conduce al correspondiente piperidinol **86a** enantioméricamente puro (entradas 1 y 2), mientras que en **22a**, se produce una inversión completa en el carbono bencílico en ausencia de agua (entrada 4) previa a la transposición, ya que se produce exclusivamente (**S**)-**92a**, junto con una pequeña cantidad de producto *cis*, cuya estereoquímica absoluta se desconoce. Por el contrario, en presencia de H₂O, independientemente de la fuente de carbonato, se pierde el control del proceso para este isómero, generando mezclas de diastereómeros *trans:cis* y **86a:ent-86a** (entradas 3 y 5).¹⁸¹ El aislamiento de pequeñas fracciones de los isómeros *trans* puros y su posterior derivatización ha permitido estimar la relación enantiomérica **86a:ent-86a**, siendo el rendimiento y la proporción de **86a** mayoritaria al emplear Cs₂CO₃ frente a K₂CO₃, que genera una mezcla con relación enantiomérica opuesta (comparar entradas 3 y 5). Esto parece indicar que una mayor tendencia a la inversión provoca una mayor eficiencia en el proceso.

Hasta el momento sólo se han realizado algunos experimentos preliminares sobre el estudio de estructuras análogas. Como resultado más destacable hemos encontrado la ciclación de dienilsulfonas **23a** (obtenidas por oxidación del dienil sulfóxido con MMPP) a las correspondientes vinil sulfonas **94a** (que no pueden sufrir la transposición [2,3]-sigmatrópica) de forma cuantitativa. Este resultado complementaría la versión racémica de este proceso, previamente publicada por Back, la cual presenta el inconveniente adicional de la pérdida de selectividad en el dieno en la formación de (±)-**23a** mediante reacción de aza-Morita-Baylis-Hillman.⁸⁸



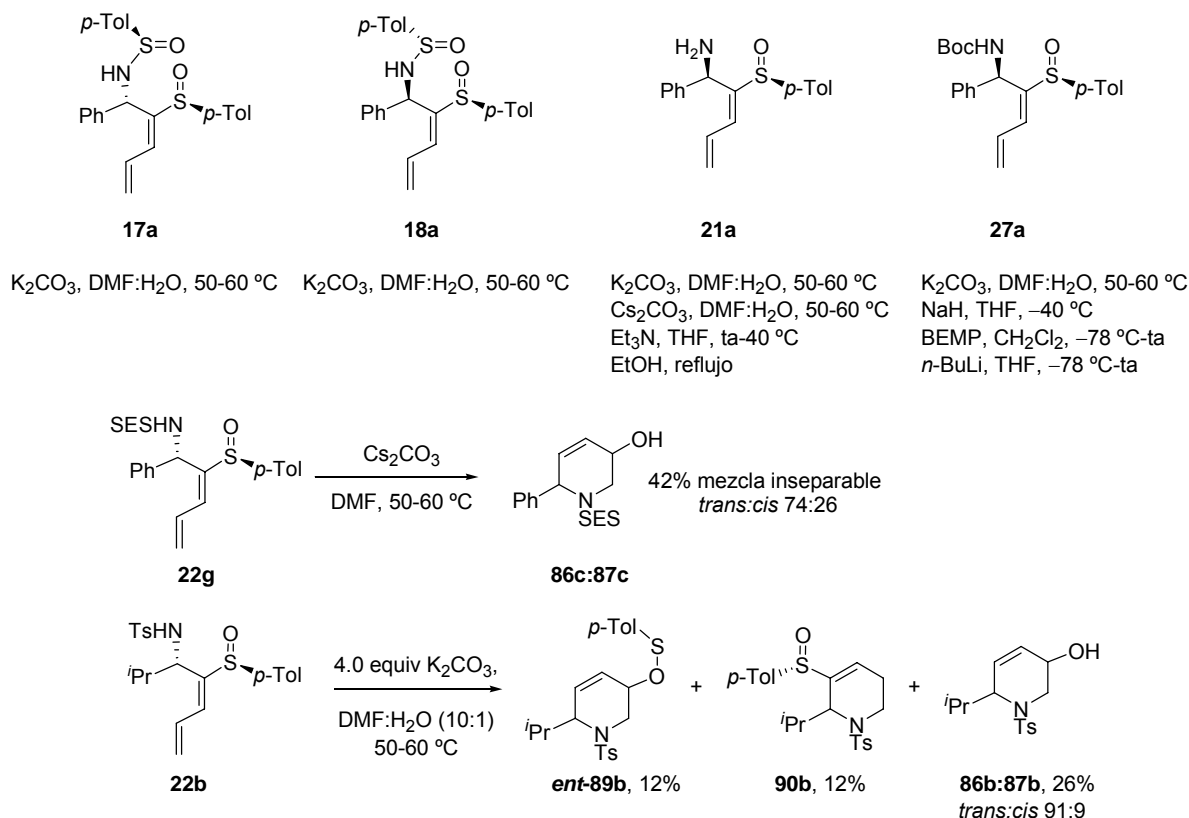
Al mismo tiempo que se realizaba el trabajo expuesto anteriormente, se llevaron a cabo los intentos de ciclación de los aductos **17a**, **18a**, **21a** y **27a**, bajo las diferentes condiciones indicadas en el Esquema 3.58. No obstante, en todos los casos se obtuvo sustrato de partida inalterado o productos de descomposición al forzar las condiciones, a excepción del derivado SES **22g** o *i*-

¹⁸¹ Un ejemplo donde se observa una tendencia similar hacia el producto de control termodinámico en ausencia de H₂O, invirtiéndose en presencia de la misma: referencia 38: Davis, F. A.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 833-836.

⁸⁸ (a) Back, T. G.; Rankic, D. A.; Sorbetti, J. M.; Wulff, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2377-2379. (b) Sorbetti, J. M.; Clary, K. N.; Rankic, D. A.; Wulff, J. E.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3326-3331.

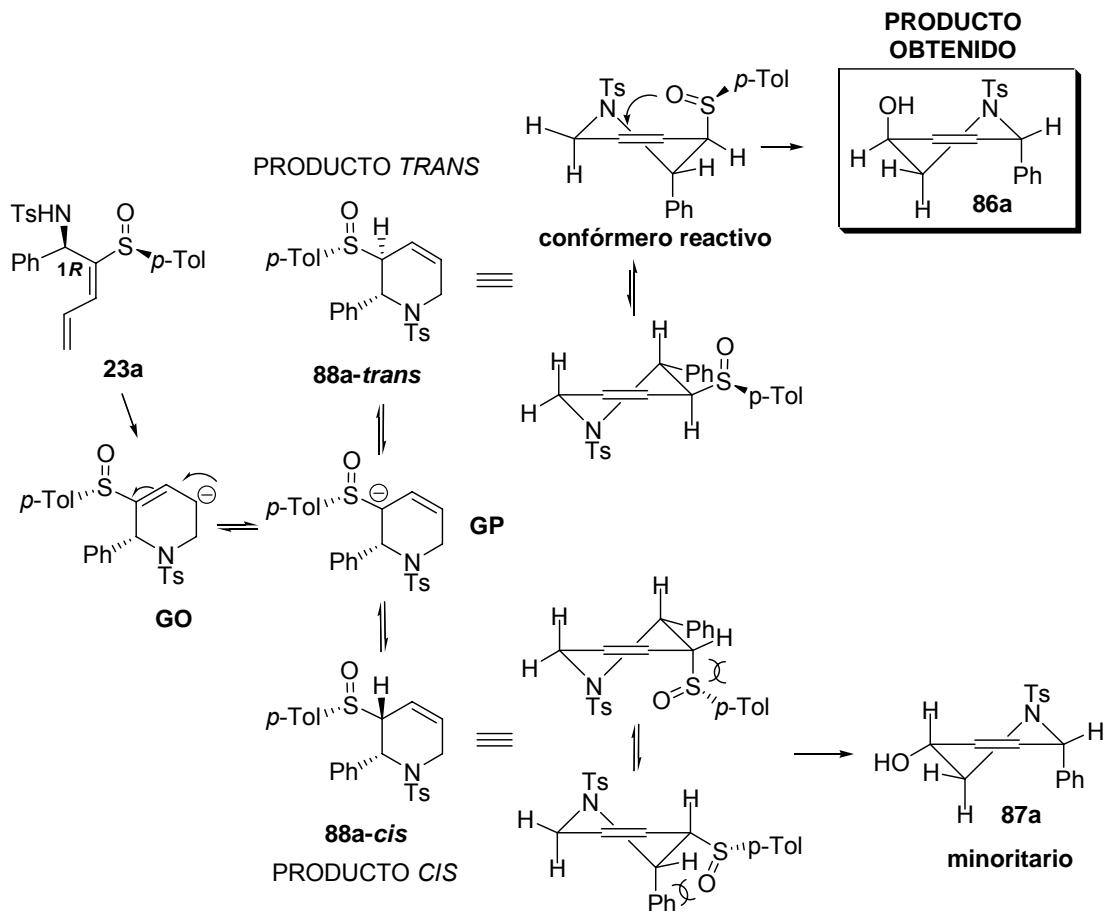
propilo **22b**, que produjeron mezclas complejas de cicloaductos en bajo rendimiento. En estos casos no llegó a determinarse el exceso enantiomérico de los alcoholes **86**.

Esquema 3.58

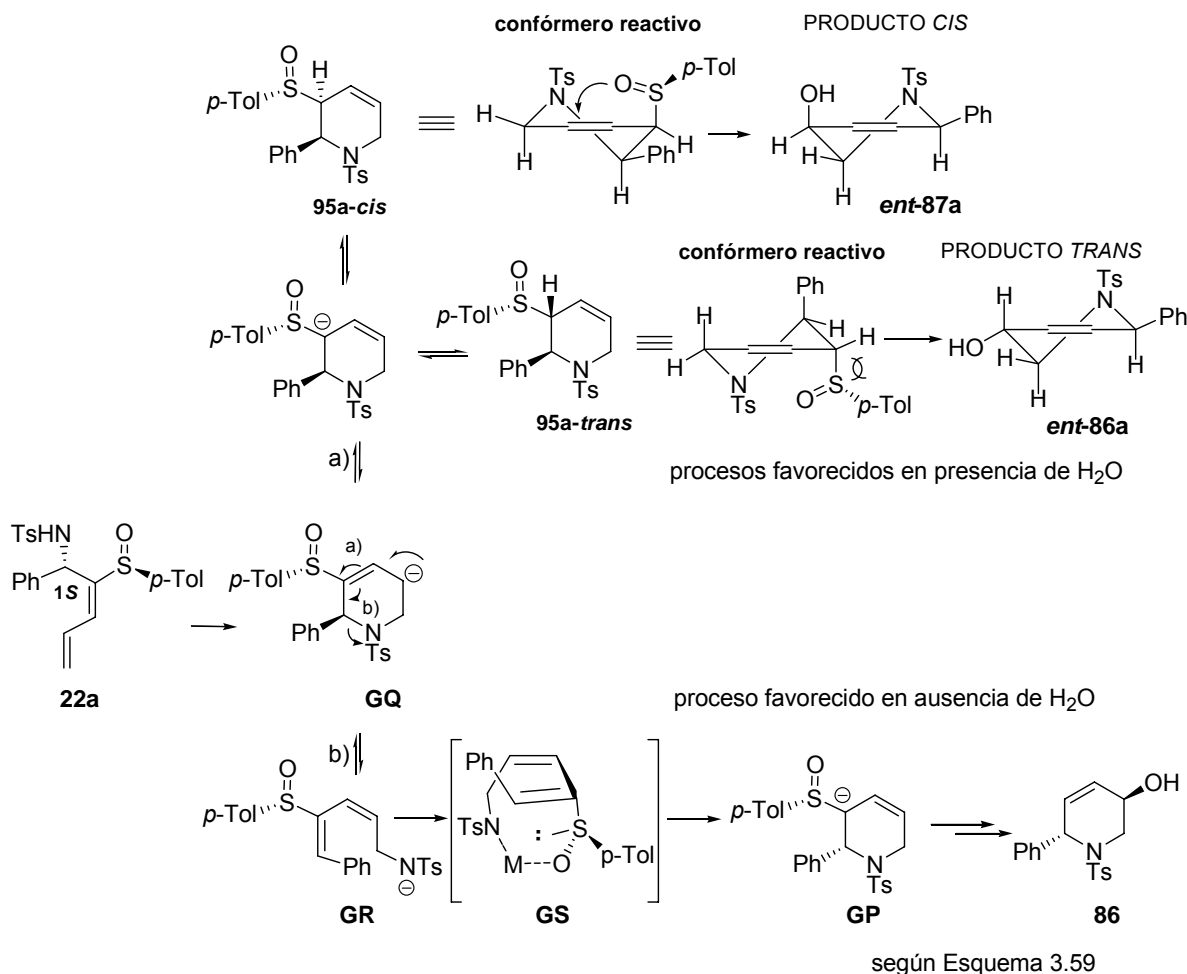


- Justificación de los resultados

La obtención mayoritaria del diastereómero 3,6-*trans* **86a** desde **23a** (1*R*) podría explicarse mediante el estudio de la estabilidad relativa de los conformeros reactivos para cada uno de los diastereómeros de alil sulfóxido intermedio posibles en el proceso (**88a-cis** y **88a-trans**, Esquema 3.59). Como se observa, el alil sulfóxido **88a-trans** presenta una combinación de configuraciones favorables, que minimizan las interacciones entre sustituyentes para la conformación reactiva necesaria en la transposición del sulfóxido, donde el resto *p*-tolilo se sitúa fuera del ciclo y el resto fenilo se encuentra en disposición *trans* con el azufre. Por otra parte, el alil sulfóxido **88a-cis** presenta importantes restricciones conformacionales a la hora de sufrir la transposición [2,3]-sigmatrópica debido a la disposición relativa 2,3-*cis*, la cual provoca fuertes interacciones estéricas entre el grupo *p*-tolilo y el resto fenilo en C-2.

Esquema 3.59 Curso estereoquímico en la formación de piperidinoles **86a/87a** desde **23a**.


El diastereómero **22a** (1*S*), sin embargo, presenta un comportamiento más complejo, que podría explicarse a través del curso de reacción descrito en el Esquema 3.60. El aislamiento de mezclas de diastereómeros *cis/trans* y enantiómeros **86a:ent-86a** sugiere la coexistencia de diversas rutas estereoquímicas.

Esquema 3.60 Curso estereoquímico en la formación de piperidinoles **86a/87a** y *ent*-**86a/ent**-**87a** desde **22a**.

Por una parte, el examen del proceso análogo al descrito para **23a** sin epimerización en C-1 (Esquema 3.60, ruta a) nos revela una preferencia en este caso por la formación del producto 3,6-*cis* **ent-87a**, por disponer el grupo *p*-tolilo fuera del ciclo. Para explicar la generación de **86** en el proceso, es necesario considerar la apertura del ciclo (ruta b) para generar el dieno **GR** con pérdida de estereoquímica en C-1. La generación exclusiva del doble enlace *trans* en condiciones termodinámicas, podría justificar la formación del alil sulfóxido intermedio **GP** a través del estado de transición **GS**. En esta aproximación se ha considerado una conformación eclipsada *S-cis* en torno al enlace C-S, C=C, S-:, teniendo en cuenta el modelo propuesto por Iwata para la adición de nucleófilos a vinil sulfóxidos cíclicos en medio básico.¹⁸² La coordinación del oxígeno del sulfinilo y el nitrógeno al metal dirigiría el ataque por la cara α del dieno, para generar el alil sulfóxido intermedio **GP**, que evolucionaría mayoritariamente a **86a** según lo expuesto en el Esquema 3.59. De acuerdo con los resultados experimentales, es posible que, en ausencia de H_2O , los aniones

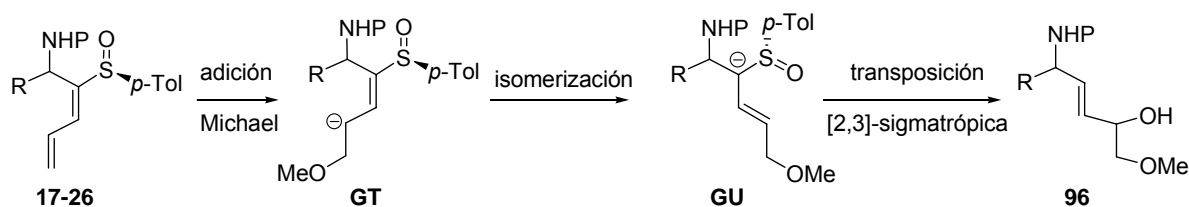
¹⁸² (a) Iwata, C.; Maezaki, N.; Hattori, K.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Imanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 339-345. (b) Iwata, C.; Maezaki, N.; Hattori, K.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Takemoto, Y.; Tanaka, T.; Imanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 946-950.

intermedios no se protonen tan rápidamente, permitiendo el proceso de fragmentación y ciclación a través de la ruta b para generar el producto de control termodinámico. Sin embargo, en presencia de H₂O, la rápida protonación del alil sulfóxido intermedio para generar **95a**, conduce a mezclas de productos **ent-87a** (probablemente, al estar favorecido en este caso, aunque la configuración absoluta no está confirmada), **ent-86a** y **86a**.

3.4.7. Síntesis diastereocontrolada de 1,4-aminoalcoholes acíclicos.

Por último se expondrán los resultados preliminares de un nuevo estudio, que ha tenido por objetivo la adición conjugada de nucleófilos sobre dienil sulfóxidos **17-26** para generar 1,4-aminoalcoholes **96**. Este proceso, que es la versión intermolecular del anterior, implica la formación del alil sulfóxido **GU**, donde se genera un nuevo estereocentro que determina el curso estereoquímico en la transposición sigmatrópica (Esquema 3.61).

Esquema 3.61 Preparación de 1,4-aminoalcoholes **96** desde dienil sulfóxidos **17-26**.

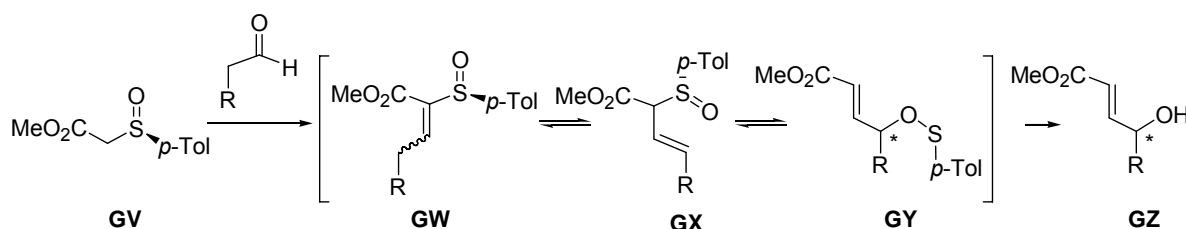


Esta transformación está relacionada con una variante poco estudiada dentro de los procesos de transposición [2,3]-sigmatrópica denominada reacción de SPAC (Sulfoxide Piperidine Aldehyde Condensation) descrita en los años 80 por el grupo de Tanigaka (Esquema 3.62).¹⁸³ Se trata de un proceso secuencial one-pot de reacción Knoevenagel de 2-sulfinilacetatos y aldehídos, seguido de isomerización de **GW** al correspondiente alil sulfóxido en presencia de base y posterior transposición [2,3]-sigmatrópica para generar alcoholes alílicos acíclicos **GZ**. La piperidina en exceso actúa al mismo tiempo como base y agente tiófilo, favoreciendo la liberación del sulfenato intermedio.¹⁸⁴ Aunque éste es un proceso general para una amplia gama de aldehídos, con regiocontrol en el doble enlace, transcurre sin estereocontrol en el nuevo centro asimétrico.

¹⁸³ Tanigaka, R.; Nishida, M.; Ono, N.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 781-782.

¹⁸⁴ Tanigaka, R.; Nozaki, Y.; Tamura, T.; Kaki, A. *Synthesis* **1983**, 134-135.

Esquema 3.62



Entre otras investigaciones, cabe destacar las aplicaciones desarrolladas por Nokami en la síntesis de alcoholes terciarios empleando cetonas,¹⁸⁵ las de Carretero¹⁸⁶ y Trost¹⁸⁷ en la evaluación del proceso con α -sulfinil sulfonamidas para obtener γ -hidroxisulfonas o las del grupo de Malacria para la preparación de alcoholes alílicos e hidroxí cetonas.¹⁸⁸

En la Tabla 3.9 se muestra un resumen de los primeros experimentos realizados en este proyecto, donde se pone de manifiesto la influencia de la naturaleza de R, P, y la configuración de C-1 en el proceso. En primer lugar se comprobó que la combinación de configuraciones favorables para este proceso es la correspondiente a **22a** (1S,Ss), que proporcionó mejor diastereoselectividad para el proceso respecto a **23a** (1R, Ss, comparar entradas 1 y 2). Además, se ha observado que la transposición del sulfóxido se produce por la misma cara independientemente de la configuración de C-1, ya que el producto mayoritario para **23a** (*ent*-**96a'**) es enantiomérico del minoritario para **22a** (**96a'**).

A continuación, por variación en la naturaleza de P se observó una mejora del rendimiento y diastereoselectividad al emplear sulfonamidas, respecto a aminas, sulfinamidas o carbamatos (comparar entradas 1-3/4/8). Por otra parte, la presencia de grupos electroattractores sobre sulfonamidas aromáticas permite mantener una relación diastereomérica similar en el proceso (entrada 5), sin embargo restos voluminosos perjudican considerablemente el proceso (entradas 6 y 7). Asimismo, la variación de R de fenilo a *i*-propilo proporciona una ligera mejora en selectividad (comparar entradas 1 y 9).

También cabe destacar que, en algunas ocasiones, se ha percibido un aumento en el rendimiento al emplear Cs_2CO_3 (Método A) respecto a K_2CO_3 (Método B), probablemente relacionado con la concentración de base efectiva a causa de la mayor solubilidad del primero en el medio de reacción.

¹⁸⁵ (a) Ono, T.; Tamaoka, T.; Yuasa, Y.; Matsuda, T.; Nokami, J.; Wakabayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7890-7893. (b) Nokami, J.; Nishimura, A.; Sunami, M.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 649-650. (c) Nokami, J.; Kataoka, K.; Shiraishi, K.; Osafune, M.; Hussain, I.; Sumida, S.-i. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1228-1232.

¹⁸⁶ Domínguez, E.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2487-2490.

¹⁸⁷ Trost, B. M.; Grese, T. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3189-3192.

¹⁸⁸ Brebion, F.; Nàjera, F.; Delouvrié, B.; Lacôte, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synthesis* **2007**, 2273-2278.

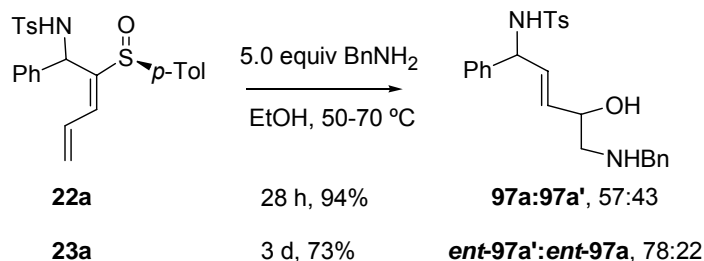
Tabla 3.9 Síntesis diastereoselectiva de derivados **96** y **96'**.

<p>17/20/22/26 Método A o B 96 + 96'</p> <p>23 MeOH, 50 °C ent-96' + ent-96</p>							
Entrada	SP	R	P	Método ^a	t	rd	96 (%) ^b
1	22a	Ph		A	5 d	78:22	96a (88)
2	23a	Ph		B	6 d	65:35	ent-96a' (42)
3	20a	Ph		B	15 h	67:33	96b (50)
4	17a	Ph		B	14 h	50:50	96c (40)
5	22d	Ph		B	6 d	79:21	96d (60)
6	22e	Ph		B	2 d	55:45	96e (53)
7	22f	Ph		B	7 d	67:33	96f (55)
8	26a	Ph		B	2.5 d	55:45	96g (53)
9	22b	<i>i</i> Pr		A	8 d	84:16	96h (76)

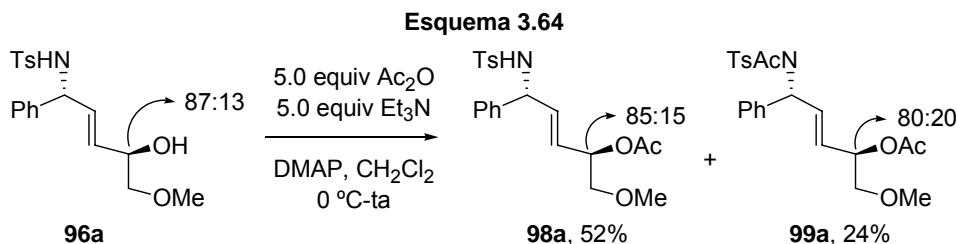
^aMétodos: **A**: 3.0 equiv Cs₂CO₃, MeOH, 50 °C; **B**: 3.0 equiv K₂CO₃, MeOH, 50 °C.

^bSe indica el isómero mayoritario y en paréntesis el rendimiento global de la mezcla.

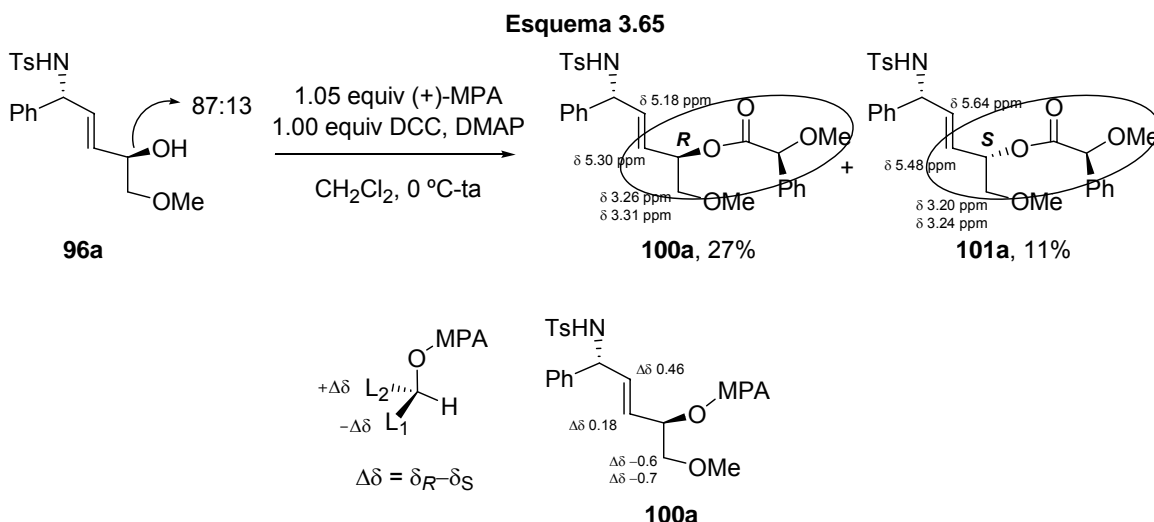
Por otra parte, se ha demostrado que este proceso de adición 1,4 sobre dienil sulfóxidos es extensible a otros nucleófilos. En el Esquema 3.63 se describe la adición de bencilamina a la sulfonamida **22** y **23** para obtener **97a** y **ent-97a'**. Sorprendentemente, la tendencia observada con anterioridad se invierte al cambiar de nucleófilo, obteniéndose un mayor diastereocontrol con **23a** (1*R*,5*S*). Serán necesarios nuevos experimentos en este campo para explicar este resultado.

Esquema 3.63 Preparación de 1,5-diaminas mediante adición de bencilamina/transposición sigmatrópica.

Como ejemplo de reactividad y con el fin de confirmar la presencia del hidroxilo, se llevó a cabo la acetilación de **96a** empleando $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$, según las condiciones indicadas en el Esquema 3.64, para obtener el correspondiente acetato **98a** en relación 85:15 junto con una fracción minoritaria 80:20 de producto diacetilado **99a**.

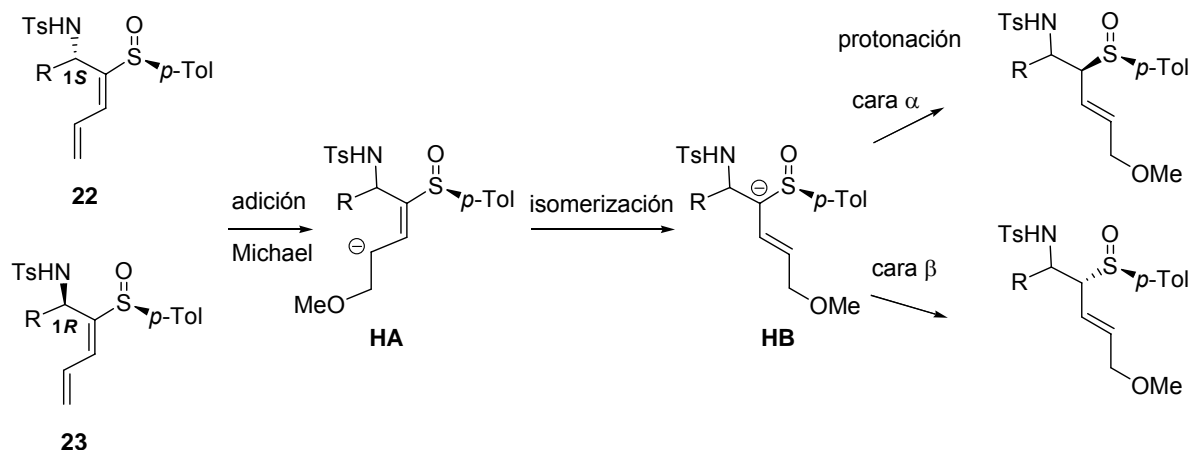


Por último, se ha realizado la asignación tentativa de la configuración absoluta del centro que soporta el grupo hidroxilo mediante la derivatización de la mezcla 87:13 de alcoholes **96a** con ácido (+)-(*S*)-metoxi fenil acético. En este caso se ha aplicado el método de Riguera de forma no rigurosa, considerando que los desplazamientos observados en el producto minoritario sean muy similares a los correspondientes al producto mayoritario con (*R*)-MPA (enantiomérico en las posiciones afectadas por el éster quiral). La continuación inmediata de este estudio en nuestro grupo de investigación requerirá la repetición de este experimento con (*R*) y (*S*)-MPA para verificarlo.



De confirmarse este resultado, un posible curso de reacción que justificaría el diastereocontrol observado en el proceso se encuentra detallado en los Esquemas 3.66, 3.67 y 3.68. Como se indica, cada uno de los diastereómeros **22** y **23** generaría dos posibles alil sulfóxidos, en función de la cara por la que se protone el intermedio aniónico **HB** (Esquema 3.66).

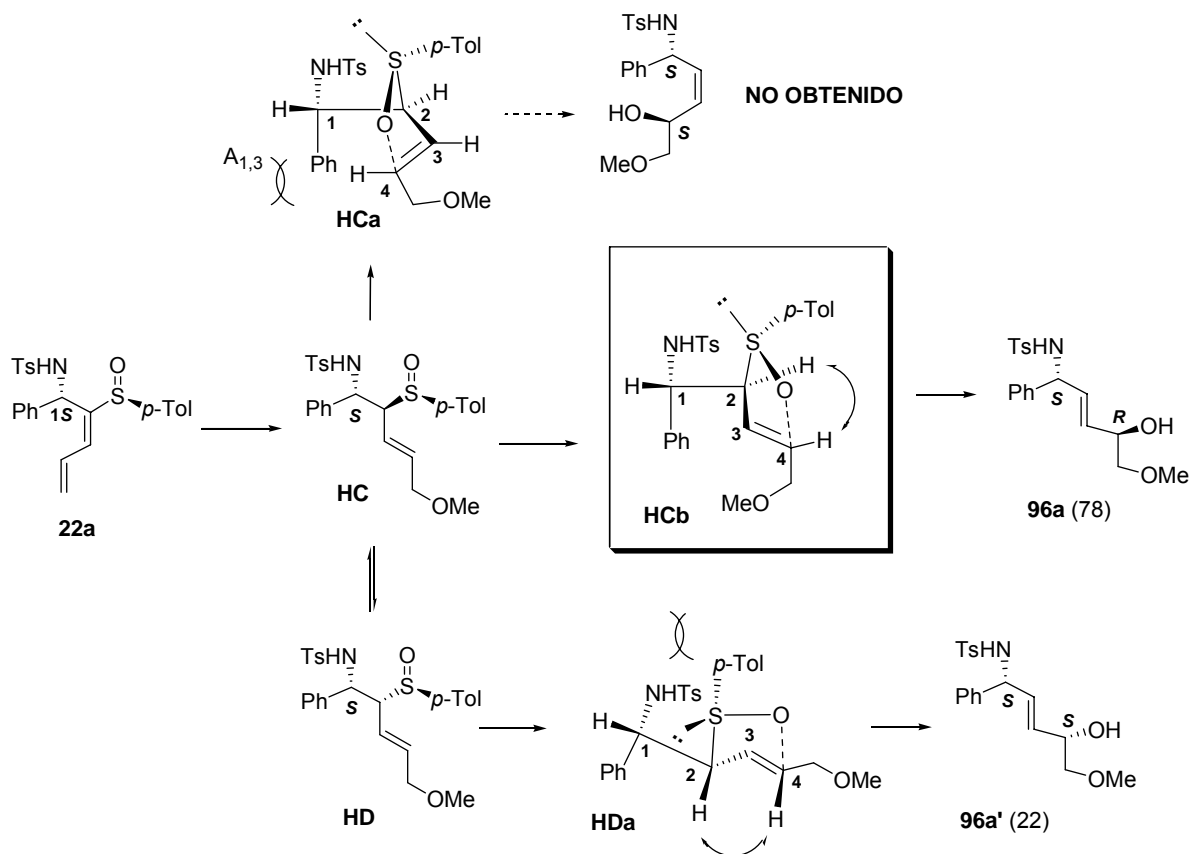
Esquema 3.66 Propuesta de curso estereoquímico para la síntesis de 1,4-aminoalcoholes **96**.



En el Esquema 3.67 se muestran los posibles confórmeros derivados de los alil sulfóxidos diastereoméricos **HC** y **HD**, procedentes de la adición sobre el dienil sulfóxido **22a**. Para los diferentes diastereoisómeros se ha considerado que la disposición espacial favorecida sobre los carbonos 1 y 2 será aquella que disponga los grupos Ph y SO p -Tol en antiperiplanar. En el caso del alil sulfóxido **HC** se han representado las dos posibles aproximaciones del oxígeno al resto alilo, donde la preferencia a la formación del doble enlace *E* a través de **Hcb** podría justificarse por la mínima interacción $A_{1,3}$ presente en el mismo, eclipsando H-2 y H-4. Dado que dicha preferencia

está establecida en este tipo de transformaciones,^{176,189} en el resto de isómeros sólo se contemplan los conformeros que sitúan ambos protones (2 y 4) eclipsados. Por otra parte, la interacción del *p*-tolilo y el grupo sulfonamido en **HDa** podría explicar la mayor energía del conformero **HDa** respecto a **HCb**.

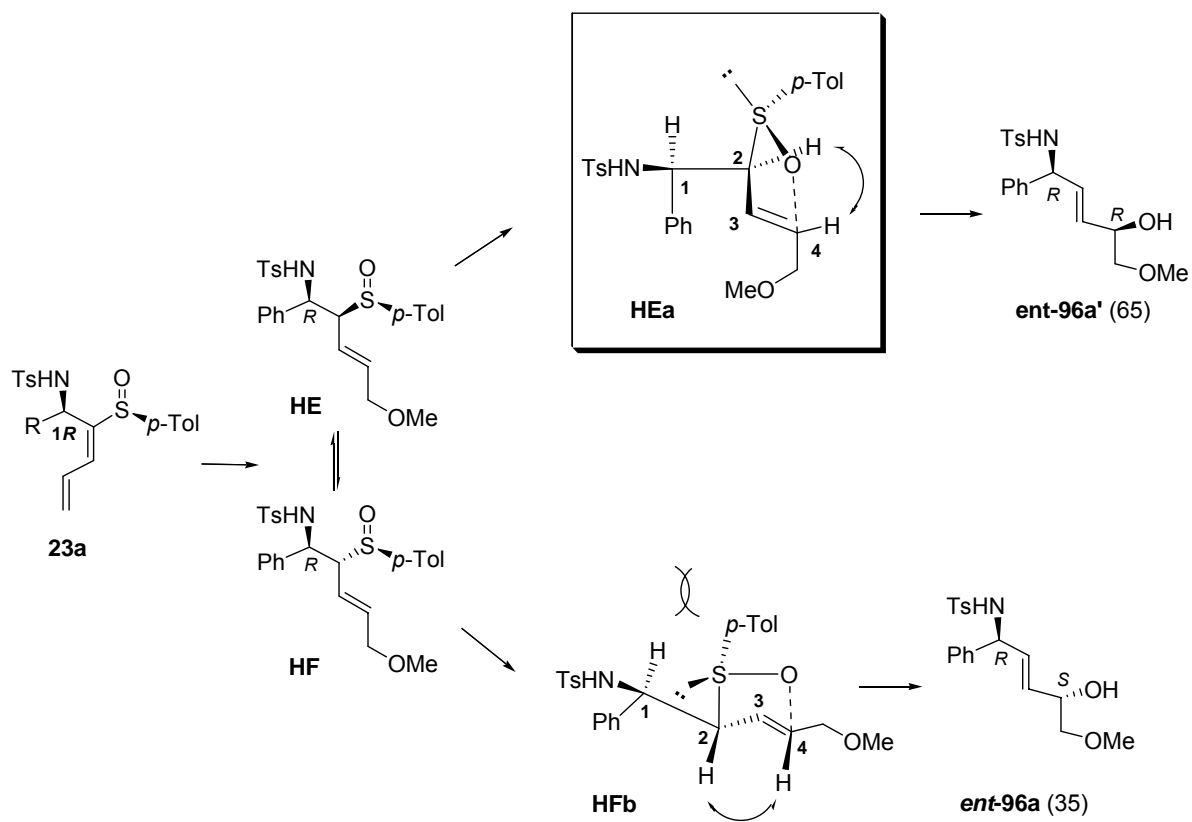
Esquema 3.67 Curso estereoquímico para la síntesis de **96a:96a'** desde **22a**.



A través de un razonamiento análogo podría justificarse la obtención mayoritaria de **ent-96a'** desde **23a** (Esquema 3.68), dada la disposición relativa del grupo *p*-tolilo, orientada hacia el carbono quiral en α en el conformero desfavorecido **HFb**.

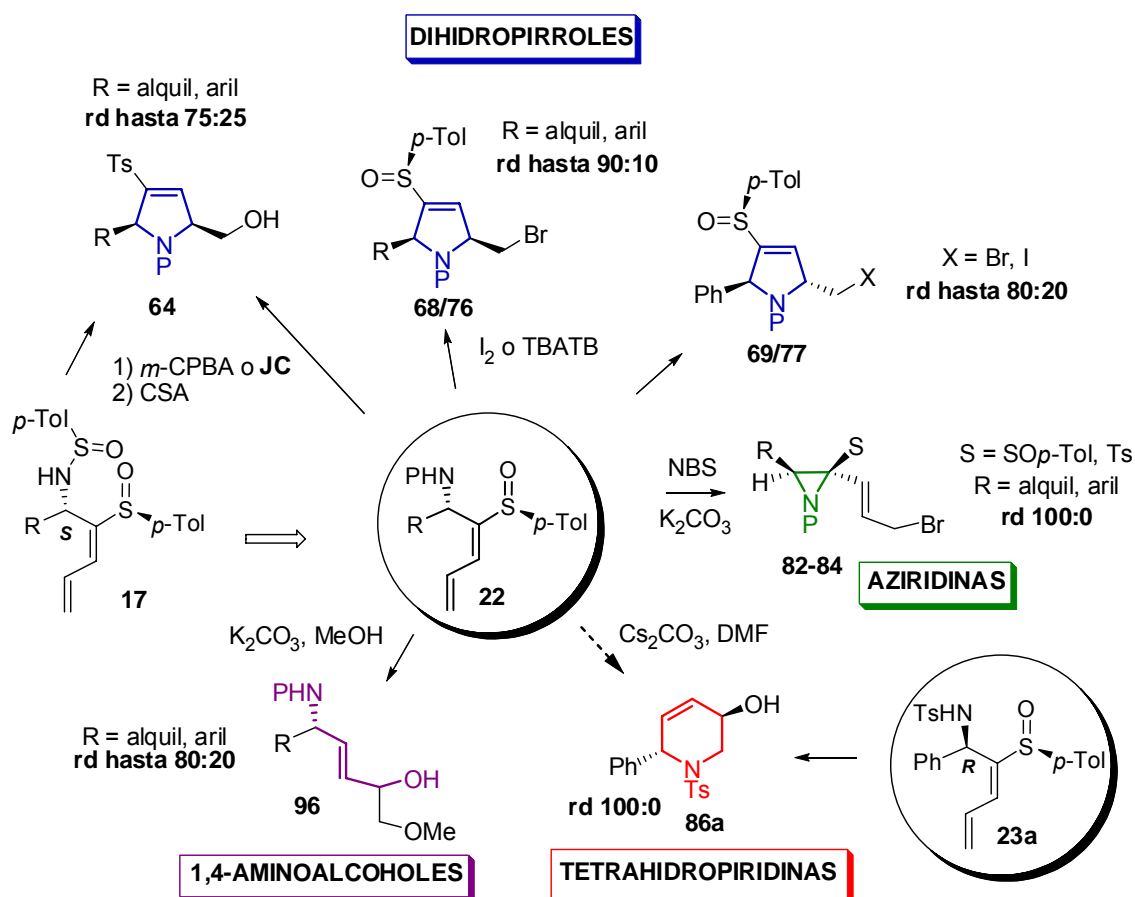
¹⁷⁶ (a) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077-9078. (b) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6682-6683.

¹⁸⁹ Broeker, J. L.; Hoffmann, R. W.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006-5017.

Esquema 3.68 Curso estereoquímico para la síntesis de *ent*-96a':*ent*-96a desde 23a.


3.5. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha iniciado un nuevo estudio metodológico relativo a la reactividad de dienil aminas **22** derivadas de la sulfinamida **17**, obtenida por adición de litio dienil sulfóxidos sobre (*Rs*)-sulfiniminas. Se han estudiado condiciones de epoxidación electrófila (*m*-CPBA y Jacobsen) del doble enlace distal en **17** seguida de ciclación en medio ácido para obtener 4-sulfonyl 2,5-*cis* dihidropirroles **64**. Por otra parte, la evaluación de diferentes condiciones de halociclación ha permitido la preparación diastereoselectiva de 2,5-*cis* **68/76** y 2,5-*trans* dihidropirroles **69/77**, difíciles de obtener por otras vías, así como derivados de éstos mediante oxidación o deshalogenación. En los procesos de ciclación, se ha comprobado que la naturaleza del grupo P sobre el nitrógeno ejerce una fuerte influencia en el curso estereoquímico, llegando a invertir la diastereoselección del proceso desde el grupo tosilato (80:20 **76-cis:77-trans**) a 8-quinolilsulfonilo (20:80 **76-cis:77-trans**). Por otra parte, la simple modificación de la fuente de bromo a NBS ha hecho posible acceder a bromo vinil aziridinas trisustituidas **82-84** con total estereocontrol.



Además, se han examinado los procesos de adición nucleófila conjugada intramolecular sobre la posición terminal del dieno, seguida de transposición [2,3]-sigmatrópica para obtener

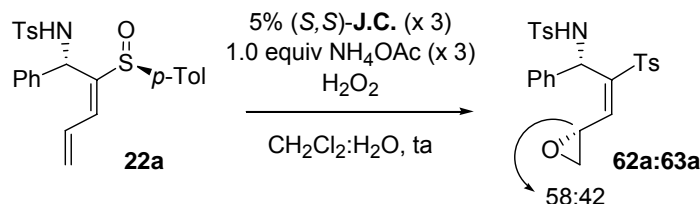
piperidinoles **86a**. Se han optimizado las condiciones de reacción para sintetizar **86a** de forma enantiopura desde **22a** y **23a**, donde se ha detectado que el proceso transcurre con inversión total en la posición bencílica al emplear condiciones básicas anhidras con **22a**, para el cual la ciclación está menos favorecida. Por último, se han realizado algunos estudios preliminares orientados a la preparación diastereoselectiva de 1,4-aminoalcoholes acíclicos **96** mediante un proceso intermolecular análogo al anterior que implica la adición conjugada de nucleófilos seguida de transposición [2,3]-sigmatrópica. En la incorporación de MeOH, se ha establecido que la presencia de grupos P = sulfonamido poco voluminosos benefician el diastereocontrol del proceso.

3.6. PARTE EXPERIMENTAL.

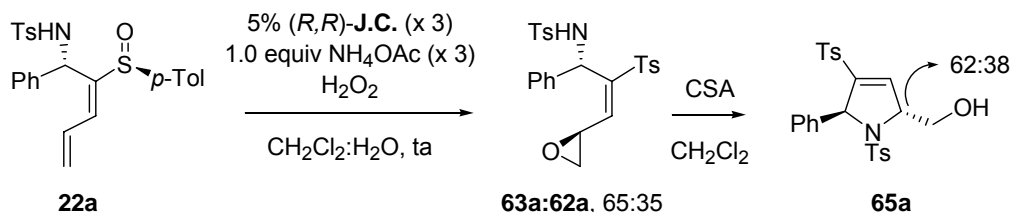
3.6.1. Procedimiento general de epoxidación de Jacobsen de sulfinil dienos.

Sobre una disolución a temperatura ambiente del sulfinil dieno **22a** en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH (9 mL/mmol), se añadió el catalizador de Jacobsen (*R,R*) ó (*S,S*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III) (0.05 equiv) y NH_4OAc (1.0 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H_2O_2 (disolución comercial al 30% p/v) (0.9 mL/mmol, 8.1 equiv). La reacción se mantuvo a baja temperatura y se conservó en nevera durante las noches. La evolución de la epoxidación se siguió por CCF y se añadieron más reactivos cuando fue necesario. La reacción se hidrolizó con disolución 10% de NaHSO_3 (10 mL/mmol), se diluyó con CH_2Cl_2 y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

3.6.1.1. Síntesis de *N*-[(1*S*,2*E*,4*RS*)-1-fenil-3-(2-oxiranil)-2-(*p*-tolilsulfonyl)-2-propen-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, **62a/63a**.



A partir del sulfinil dieno **22a** (34 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), NH_4OAc (6 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*S,S*) de Jacobsen (3 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y H_2O_2 (0.07 mL), siguiendo el procedimiento general (6 d) con dos nuevas adiciones de reactivos, se llegó a un crudo de reacción que contenía una mezcla 58:42 de monoepóxidos **62a:63a**. La purificación en columna condujo a una fracción similar de monoepóxidos (16 mg, 44%) como un aceite incoloro.



A partir del sulfinil dieno **22a** (29 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv), NH_4OAc (5 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (2 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y H_2O_2 (0.06 mL), siguiendo el procedimiento general (6 d) con dos nuevas adiciones de reactivos, se llegó a un crudo de reacción que contenía una mezcla 65:35 de monoepóxidos **63a:62a**. La purificación en

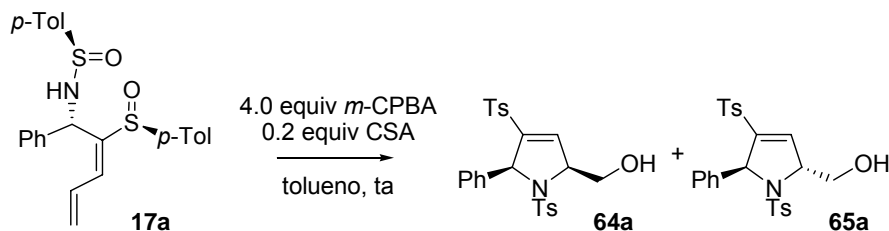
columna condujo a una fracción similar de monoepóxidos (20 mg, 65%) como un aceite incoloro. Posteriormente esta mezcla se trató con CSA (4 mg, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.2 mL) a temperatura ambiente (1.5 h). A continuación se hidrolizó con gotas de NaHCO_3 y se filtró por gel de sílice (3 g/mmol) lavando con CH_2Cl_2 para obtener un crudo con una relación de isómeros 62:38 *trans:cis*. La purificación en columna (CH_2Cl_2 -10% EtOAc: CH_2Cl_2) condujo a una fracción de 2,5-*cis*-dihidropirrol **66a** (7 mg, 35%) y 2,5-*trans*-dihidropirrol **65a** (11 mg, 55 %).

Datos de los dos isómeros de **62a-sin** y **63a-anti** sacados de la mezcla: R_f 0.22 (40% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.28 (s, 3 H, Me *p*-Tol *sin*), 2.30 (s, 3 H, Me *p*-Tol *anti*), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol *sin*), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol *anti*), 2.59 (dd, 1 H, $J = 5.6, 2.3$ Hz, CH_2O *sin*), 2.72 (dd, 1 H, $J = 5.4, 2.3$ Hz, CH_2O *anti*), 2.99 (dd, 1 H, $J = 5.4, 4.2$ Hz, CH_2O *sin*), 3.07 (dd, 1 H, $J = 5.4, 4.4$ Hz, CH_2O *anti*), 3.60 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 3.9, 2.4$ Hz, CHO *sin*), 3.65 (ddd, 1 H, $J = 7.6, 4.2, 2.4$ Hz, CHO *anti*), 5.82 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, H-1 *anti*), 5.93 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-1 *sin*), 6.20 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NH *anti*), 6.38 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H-3 *sin*), 6.41 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-3 *anti*), 6.61 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, NH *sin*), 6.91 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.95-7.10 (m, 14 H, Ar-H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). Datos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) de **62a-sin** δ 21.5 (2 C), 47.3, 48.6, 53.8, 126.3 (2 C), 127.1 (4 C), 127.4 (2 C), 128.2 (2 C), 129.3 (2 C), 129.6 (2 C), 135.1-145.0 (6 C). IR (película): 3303, 3026, 2920, 1597, 1451, 1320, 1161, 1141, 1085, 813, 754, 672 cm^{-1} . MS (ES): 989 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 484 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

3.6.2. Procedimiento general para la síntesis de hidroximetil 2-sulfonildihidropirroles.

A una disolución a temperatura ambiente del sulfinil dieno **17** en tolueno (10 mL/mmol) se adicionaron poco a poco 4.0 equiv de *m*-CPBA al 70% de riqueza. La mezcla se agitó hasta que se observó por CCF la desaparición del sulfinil dieno generado inicialmente, y entonces se adicionaron 0.2 equivalentes de CSA. Esta mezcla se agitó hasta que se observó por CCF la desaparición de los monoepóxidos intermedios **63:62**. La reacción se hidrolizó con una disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 mL/mmol) y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. El sólido formado (ácido *m*-clorobenzoico) se filtró y se lavó con tolueno. Las aguas madres resultantes se trataron con disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol) y H_2O (5 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (10 mL/mmol). Tras separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 5 mL/mmol), las fases orgánicas juntas se lavaron con disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol) y H_2O (5 mL/mmol) y finalmente con disolución saturada de NaCl. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 2,5-*cis* **64** y 2,5-*trans* dihidropirroles **65**, que se separaron por cromatografía en columna.

3.6.2.1. Síntesis de (+)-{(2*S*,5*S*)-5-fenil-1,4-bis(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il}metanol, **64a, y (+)-{(2*R*,5*S*)-5-fenil-1,4-bis(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il}metanol, **65a**.**

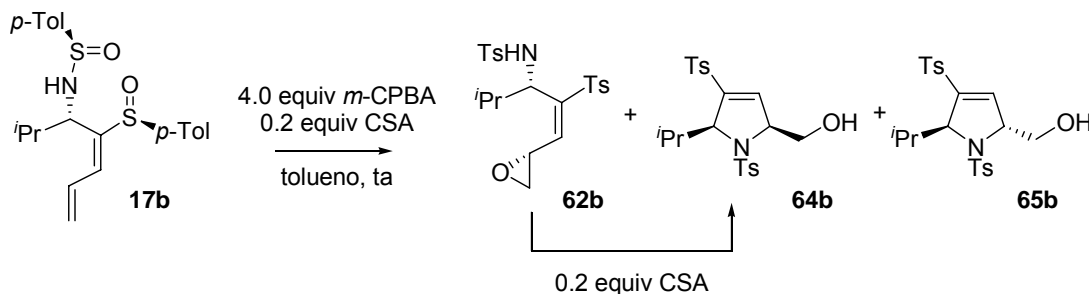


A partir de la sulfonamida **17a** (90 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv), *m*-CPBA (204 mg, 0.83 mmol, 4.0 equiv) y CSA (10 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 d), se llegó a un crudo con una relación 75:25 de isómeros *cis:trans*. Tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂-15% EtOAc:CH₂Cl₂), se obtuvieron varias fracciones correspondientes a **64a** (54 mg, 54%, aceite incoloro) y **65a** (19 mg, 19%, sólido blanco).

Datos de **64a**: *R_f* 0.28 (15% EtOAc:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +141.1$ (*c* = 0.45). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)-Irradiaciones selectivas δ 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.42 (s, 4 H, Me *p*-Tol + OH), 3.92 (s a, 2 H, CH₂), 4.62 (ddt, 1 H, *J* = 4.6, 2.2 Hz, H-2), 5.60 (dd, 1 H, *J* = 2.2, 1.9 Hz, H-5), 6.73 (dd, 1 H, *J* = 2.2, 1.9 Hz, H-3), 6.95 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.05 (m, 4 H, Ar-H), 7.14 (m, 3 H, Ar-H), 7.26 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.59 (dt, 2 H, *J* = 8.1, 1.8 Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-2/H-5: 0.27%; H-5/H-2: 0.60%. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.5, 21.6, 65.1, 68.8, 70.1, 127.6 (2 C), 127.9 (2 C), 128.3 (2 C), 128.4, 128.6 (2 C), 129.4 (2 C), 130.1 (2 C), 133.4, 135.7, 137.2, 137.8, 144.2, 144.4, 144.6. IR (película): 3527, 3032, 2949, 2925, 2861, 1632, 1597, 1494, 1456, 1350, 1321, 1302, 1161, 1129, 1091, 813, 758, 699, 667, 578 cm⁻¹. MS (ES): 989 [2M+Na]⁺, 506 [M+Na]⁺, 484 [M+1]⁺ (100%).

Datos de **65a**: *R_f* 0.20 (15% EtOAc:CH₂Cl₂). P.f.: 157 °C $[\alpha]_D^{20} +13.9$ (*c* = 0.59). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)-Irradiaciones selectivas δ 2.26 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.31 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.02 (s a, 1 H, OH), 4.00 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, CH₂), 4.16 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz, CH₂), 4.67 (ddt, 1 H, *J* = 5.9, 2.0, 1.7 Hz, H-2), 5.76 (dd, 1 H, *J* = 5.9, 1.2 Hz, H-5), 6.73 (d, 2 H, *J* = 7.1 Hz, Ar-H), 6.81 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz, H-3), 6.87 (m, 6 H, Ar-H), 7.00 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.09 (tt, 1 H, *J* = 7.3, 1.2 Hz, Ar-H), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.4, 21.5, 64.4, 68.9, 70.7, 126.6 (2 C), 127.9 (2 C), 128.0 (2 C), 128.4, 129.0 (3 C), 129.5 (2 C), 134.3, 135.9, 136.1, 138.3 (2 C), 143.1, 144.5, 144.8. IR (KBr): 3550, 2920, 1597, 1457, 1322, 1160, 1135, 1098, 812, 760, 694, 679 cm⁻¹. MS (ES): 484 [M+1]⁺ (100%). Anal. calcd para C₂₅H₂₅NO₅S₂: C, 62.09; H, 5.21; N, 2.90; S, 13.26. Encontrado: C, 61.84; H, 5.36; N, 2.94; S, 12.98.

3.6.2.2. Síntesis de (+)-*N*-{(1*S*,2*E*)-1-isopropil-2-(*p*-tolilsulfonyl)-3-[(2*S*)-2-oxiranil]-2-propen-1-il}*p*-tolilsulfonamida, 62b, (+)-{(2*S*,5*S*)-5-isopropil-1,4-bis(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il}metanol, 64b, y (+)-{(2*R*,5*S*)-5-isopropil-1,4-bis(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il}metanol, 65b.



A partir de la sulfonamida **17b** (70 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv), *m*-CPBA (171 mg, 0.7 mmol, 4.0 equiv) y CSA (8 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 d), se llegó a una mezcla **62b**:**64b**:**65b** (38:32:30). Tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂-5% EtOAc:CH₂Cl₂), se obtuvieron varias fracciones correspondientes a **64b** (20 mg, 26%, aceite incoloro), **65b** (16 mg, 20%, sólido blanco) y **62b** (8 mg, 10 %, aceite incoloro). El monoepóxido **62b** se trató posteriormente con otros 0.2 equiv de CSA en tolueno para dar **64b** como único isómero (6 mg, 74% desde **62b**).

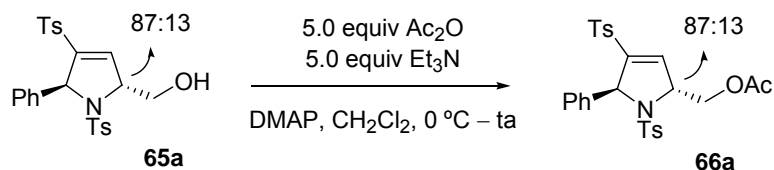
Datos de **62b**: R_f 0.71 (10% EtOAc:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +79.2$ ($c = 0.8$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.46 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.95 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.95 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.41 (m, 1 H, CH₂O), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.95 (dd, 1 H, $J = 5.4, 4.1$ Hz, CH₂O), 3.47 (ddd, 1 H, $J = 7.8, 3.9, 2.4$ Hz, CHO), 4.09 (t, 1 H, $J = 10.4$ Hz, H-1), 6.01 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H-3), 6.05 (m, 1 H, NH), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.66 (dt, 4 H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.4, 19.9, 21.5, 21.7, 31.2, 47.4, 48.5, 59.1, 127.1 (2 C), 128.1 (2 C), 129.5 (2 C), 130.0 (2 C), 133.7, 137.3, 142.3, 143.4, 144.9, 145.0. IR (película): 3306, 2924, 1722, 1431, 1318, 1303, 1286, 1161, 1144, 1085, 814 cm⁻¹. MS (ES): 450 [M+1]⁺.

Datos de **64b**: R_f 0.29 (10% EtOAc:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +62.4$ ($c = 0.58$). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz)-COSY δ 0.81 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.11 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 2.25 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.49 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.64 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.9$ Hz, OH), 3.67 (ddd, 1 H, $J = 11.1, 8.8, 5.3$ Hz, CH₂), 3.80 (ddd, 1 H, $J = 11.1, 7.1, 3.1$ Hz, CH₂), 4.33 (dddd, 1 H, $J = 7.5, 5.1, 2.6, 1.1$ Hz, H-2), 4.55 (dt, 1 H, $J = 2.6, 1.2$ Hz, H-5), 6.35 (dd, 1 H, $J = 2.7, 1.3$ Hz, H-3), 7.14 (dd, 2 H, $J = 8.6, 0.6$ Hz, Ar-H), 7.31 (dd, 2 H, $J = 8.6, 0.5$ Hz, Ar-H), 7.44 (dt, 2 H, $J = 8.4, 2.0$ Hz, Ar-H), 7.54 (dt, 2 H, $J = 8.2, 2.2$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre CH₂ (3.80 ppm)/2 Me ^{*i*}Pr (2.6%); CH₂ (3.67 ppm)/Me ^{*i*}Pr (0.81 ppm): 1.2%; Me ^{*i*}Pr (0.81 ppm)/CH₂: 1.5%. ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz)-HSQC δ 17.1 (Me ^{*i*}Pr), 20.2 (Me ^{*i*}Pr), 21.7 (2 C, Me *p*-Tol), 31.5 (CH ^{*i*}Pr), 64.4 (CH₂), 69.1 (C-2), 72.8 (C-5), 127.7 (2 C), 128.1 (2 C), 129.9 (2 C), 130.0 (2 C), 132.7, 135.8, 137.0, 137.1, 144.3, 145.2. IR (película): 3523, 2965, 2928, 1597, 1350, 1319, 1160, 1084, 757 cm⁻¹. MS (ES): 450

$[M+1]^+$, 472 $[M+Na]^+$.

Datos de **65b**: R_f 0.39 (10% EtOAc:CH₂Cl₂). P.f.: 165 °C $[\alpha]_D^{20}$ +51.3 (c = 0.76). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz)-COSY δ 0.69 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.08 (d, 3 H, J = 7.3 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.23 (s a, 1 H, OH), 2.41 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.46 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.57 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 3.70 (dd, 1 H, J = 12.8, 3.1 Hz, CH₂), 4.06 (dd, 1 H, J = 12.8, 3.1 Hz, CH₂), 4.34 (dtd, 1 H, J = 4.9, 3.1, 1.6 Hz, H-2), 4.81 (ddd, 1 H, J = 4.9, 2.2, 0.9 Hz, H-5), 6.50 (dd, 1 H, J = 1.5, 0.9 Hz, H-3), 7.28 (dd, 2 H, J = 8.6, 0.5 Hz, Ar-H), 7.35 (dd, 2 H, J = 8.4, 0.6 Hz, Ar-H), 7.65 (dt, 2 H, J = 8.4, 2.0 Hz, Ar-H), 7.76 (dt, 2 H, J = 8.2, 2.0 Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-2/Me ^{*i*}Pr (1.5%); Me ^{*i*}Pr (1.08 ppm)/H-2 (0.1%); Me ^{*i*}Pr (0.69 ppm)/H-2 (0.5%). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz)-HSQC δ 16.5 (Me ^{*i*}Pr), 18.1 (Me ^{*i*}Pr), 21.5 (Me *p*-Tol), 21.7 (Me *p*-Tol), 32.3 (CH ^{*i*}Pr), 62.5 (CH₂), 68.3 (C-2), 73.9 (C-5), 126.7 (2 C), 128.3 (2 C), 129.9 (2 C), 130.1 (2 C), 135.6, 137.2, 141.4, 143.4, 143.9, 145.3. IR (KBr): 3435, 2959, 2926, 1596, 1335, 1319, 1159, 1090, 812 cm⁻¹. MS (ES): 472 $[M+Na]^+$, 450 $[M+1]^+$. Anal. Calcd para C₂₂H₂₇NO₅S₂: C, 58.77; H, 6.05; N, 3.12; S, 14.26. Encontrado: C, 59.01; H, 6.12; N, 2.98; S, 14.05.

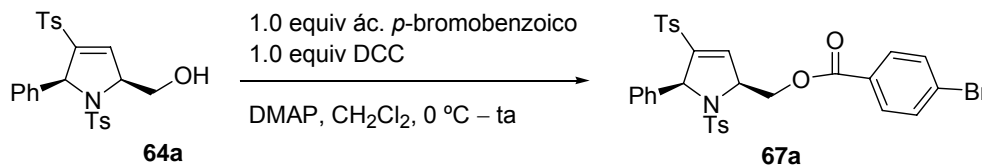
3.6.3. Síntesis de acetato de {(2*R*,5*S*)-1,4-bis(*p*-tolilsulfonil)-5-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il}metilo, **66a**.



Sobre una disolución del hidroximetil dihidropirrol **65a**, impurificada con el isómero *cis* en relación 87:13 (4.0 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv), en CH₂Cl₂ (0.1 mL) a 0 °C se añadió DMAP (1 mg, 0.05 equiv), Et₃N (6 µL, 0.04 mmol, 5.0 equiv) y Ac₂O (4 µL, 0.04 mmol, 5.0 equiv) y se dejó atemperar. La reacción se siguió por CCF hasta ver la desaparición del producto de partida (15 min) y se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (5 mL/mmol) y H₂O (5 mL/mmol). Se eliminó el disolvente en el rotavapor y se filtró por gel (3 g/mmol) lavando con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL/mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna para dar **66a** como un aceite incoloro (3.4 mg, 81%).

Datos de **66a**: R_f 0.43 (60% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.05 (s, 3 H, MeCO), 2.27 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.30 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.37 (dd, 1 H, J = 12.0, 7.1 Hz, CH₂), 4.89-4.92 (m, 2 H, CH₂ + H-2), 5.71 (dd, 1 H, J = 5.4, 1.2 Hz, H-5), 6.72 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, Ar-H), 6.85 (m, 3 H, Ar-H + H-3), 6.90 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 6.95 (m, 2 H, Ar-H), 6.98 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.05 (m, 1 H, Ar-H), 7.20 (m, 2 H, Ar-H). MS (ES): 526 $[M+1]^+$.

3.6.4. Síntesis de (-)-4-bromobenzoato de {(2*S*,5*S*)-5-fenil-1,4-bis(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il}metilo, **67a**.



Sobre una disolución fría (0 °C) del alcohol **64a** (16 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (0.4 mL) se añadieron 1.0 equiv de DCC (7mg, 0.03 mmol), 1.1 equiv de ácido *p*-bromobenzoico y una cantidad catalítica de DMAP y se dejó subir lentamente la temperatura. A las 3 h de reacción se eliminó el disolvente en el rotavapor y se filtró por gel de sílice (2 g/mmol) lavando con CH₂Cl₂ (4 × 10 mL/mmol). El crudo de reacción se purificó en columna (10-60% EtOAc:Hex) para obtener una fracción pura de **67a** (16 mg, 73%) como un sólido blanco.

Datos de **67a**: *R*_f 0.40 (40% EtOAc:Hex). P.f.: 142 °C [α]_D²⁰ -4.43 (*c* = 0.79). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)-COSY δ 2.50 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.62 (dd, 1 H, *J* = 11.7, 4.6 Hz, CH₂), 4.90 (dd, 1 H, *J* = 11.7, 3.4 Hz, CH₂), 4.97 (ddt, 1 H, *J* = 4.6, 3.2, 2.4 Hz, H-2), 5.58 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 1.9 Hz, H-5), 6.73 (d, 2 H, *J* = 8.6, 0.5 Hz, Ar-H), 6.79 (t, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H-3), 6.87 (d, 2 H, *J* = 8.1, 7.3 Hz, Ar-H), 6.95 (dt, 2 H, *J* = 8.3, 1.8 Hz, Ar-H), 7.03 (dd, 2 H, *J* = 8.1, 0.9 Hz, Ar-H), 7.08 (tt, 1 H, *J* = 7.3, 1.2 Hz, Ar-H), 7.21 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.54 (dt, 2 H, *J* = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H), 7.56 (dt, 2 H, *J* = 8.6, 1.8 Hz, Ar-H), 7.81 (dt, 2 H, *J* = 8.8, 1.9 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz)-HSQC δ 21.5 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 66.0 (CH₂ + C-2), 69.5 (C-5), 127.5 (2 C), 127.6 (2 C), 128.0 (2 C), 128.1, 128.3, 128.5 (2 C), 128.6, 129.2, 129.9 (2 C), 131.4 (2 C), 131.8 (2 C), 133.7, 135.8, 136.6, 136.8 (2 C), 144.1, 144.5, 144.9, 165.3 (C=O). IR (KBr): 3428, 1726, 1591, 1354, 1324, 1268, 1164, 1140, 1096, 1012, 812, 757, 681, 659, 591, 578 cm⁻¹. MS (ES): 666 [M+1]⁺, 587 [M+1-Br]⁺ (100%). Anal. calcd para C₃₂H₂₈BrNO₆S₂: C, 57.66; H, 4.23; N, 2.10; S, 9.62. Encontrado: C, 57.38; H, 4.23; N, 2.40; S, 9.47.

3.6.5. Procedimiento general de síntesis de yodometil dihidropirroles.

3.6.5.1. Procedimiento A (I₂).

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sulfonamida **22/23** en una mezcla 10:1 CH₃CN:H₂O (10 mL/mmol), protegida de la luz, se añadieron 3.0 equiv de K₂CO₃ y 3.0 equiv de I₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta desaparición de **22/23** seguido por CCF. Se hidrolizó con una disolución concentrada de Na₂S₂O₄ (10 mL/mmol), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna.

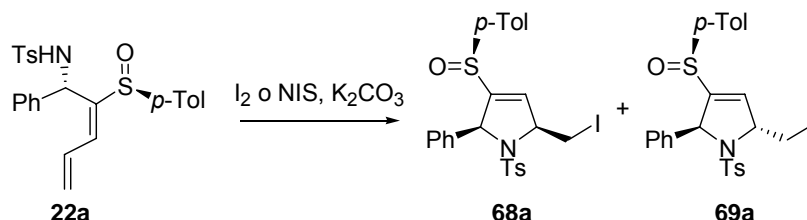
3.6.5.2. Procedimiento B (NIS/CH₂Cl₂).

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sulfonamida **22/23** en CH₂Cl₂ (7 mL/mmol), protegida de la luz, se añadieron 6.0 equiv de K₂CO₃ sólido y 4.4 equiv de NIS a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta desaparición de **22/23** seguida por CCF. Se hidrolizó con una disolución concentrada de Na₂S₂O₄ (10 mL/mmol), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna.

3.6.5.3. Procedimiento C (NIS/tolueno).

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sulfonamida **22** en tolueno (15 mL/mmol), protegida de la luz, se añadieron 4.5 equiv de K₂CO₃ sólido y 3.3 equiv de NIS a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta desaparición de **22** seguida por CCF. Se hidrolizó con una disolución concentrada de Na₂S₂O₄ (10 mL/mmol), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna.

3.6.5.4. Síntesis de (+)-(2*S*,5*S*)-2-fenil-5-yodometil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **68a**, y (+)-(2*S*,5*R*)-2-fenil-5-yodometil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **69a**.



Procedimiento A (I₂).

A partir de la sulfonamida **22a** (43 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (40 mg, 0.29 mmol, 3.0 equiv) y I₂ (73 mg, 0.29 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general A (6 d), se obtuvo un crudo de reacción con una relación de isómeros *cis:trans* 42:58, que tras purificación en columna (10-50% EtOAc:Hex) condujo a **68a** (13 mg, 24%, aceite incoloro) y **69a** (25 mg, 45%, sólido blanco).

Procedimiento B (NIS/CH₂Cl₂).

A partir de la sulfonamida **22a** (48 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ sólido (88 mg, 0.64 mmol, 6.0 equiv) y NIS (105 mg, 0.48 mmol, 4.4 equiv), siguiendo el procedimiento general B (4 d),

se obtuvo un crudo de reacción con una relación 56:44 de isómeros *cis:trans*, que tras purificación en columna (10-50% EtOAc:Hex) condujo a **68a** (25 mg, 41%, aceite incoloro) y **69a** (33 mg, 54%, sólido blanco).

Procedimiento C (NIS/tolueno).

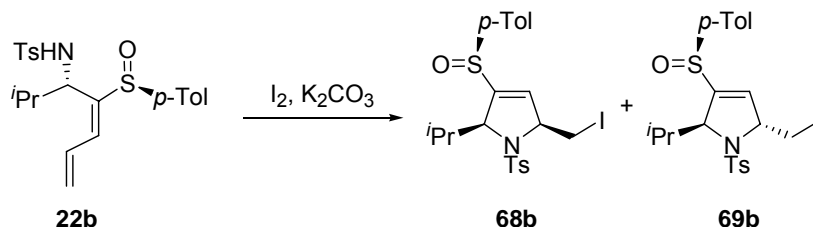
A partir de la sulfonamida **22a** (19 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (0.6 mL), K₂CO₃ (26 mg, 0.19 mmol, 4.5 equiv) y NIS (31 mg, 0.14 mmol, 3.3 equiv), siguiendo el procedimiento general C (4 d), se llegó a un crudo con una relación de isómeros *cis:trans* 20:80. Tras purificación cromatográfica (10-50% EtOAc:Hex) se obtuvo **68a** (2 mg, 8%, aceite incoloro) y **69a** (15 mg, 62%, sólido blanco).

Datos de **68a**: R_f 0.24 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +76.4$ ($c = 0.47$). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.45 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.21 (dd, 1 H, $J = 10.5, 9.5$ Hz, CH₂), 3.68 (dd, 1 H, $J = 9.5, 3.9$ Hz, CH₂), 4.74 (ddt, 1 H, $J = 10.5, 3.9, 2.0$ Hz, H-5), 4.86 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.80 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 7.11 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.17 (m, 4 H, Ar-H), 7.20 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.29 (m, 3 H, Ar-H), 7.34 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.8$ Hz, Ar-H). ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.80 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 1.90 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.97 (t, 1 H, $J = 9.8$ Hz, CH₂), 3.55 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.7$ Hz, CH₂), 4.75 (ddt, 1 H, $J = 10.5, 3.7, 2.2$ Hz, H-5), 5.06 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-2), 6.49 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 6.61 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 6.86 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-4), 6.88-7.08 (m, 5 H, Ar-H), 7.20 (m, 2 H, Ar-H), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-2/Ar-H (6.88-7.08 ppm) (6.2%); H-5/CH₂ (2.2%); CH₂ (3.55 ppm)/H-5 (2.1%); CH₂ (2.97 ppm)/Ar-H (6.88-7.08 ppm) (1.5%). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 7.7 (CH₂), 21.5 (2 C), 68.1, 70.2, 125.6 (2 C), 127.3 (2 C), 128.3 (2 C), 128.8 (2 C), 129.0, 129.7 (2 C), 130.2 (2 C), 130.7, 134.3, 137.1, 137.7, 142.9, 144.0, 149.4. IR (película): 3032, 2922, 1596, 1493, 1455, 1353, 1306, 1164, 1087, 1056, 865, 810, 756, 700, 667, 587, 549 cm⁻¹. MS (ES): 1177 [2M+Na]⁺, 579 [M+2]⁺, 578 [M+1]⁺ (100%).

Datos de **69a**: R_f 0.17 (40% EtOAc:Hex). P.f.: 205°C $[\alpha]_D^{20} +84.2$ ($c = 0.99$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.28 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.43 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.83 (dd, 1 H, $J = 10.2, 2.3$ Hz, CH₂), 3.90 (dd, 1 H, $J = 10.1, 6.1$ Hz, CH₂), 4.80 (ddt, 1 H, $J = 5.9, 2.0$ Hz, H-5), 5.04 (dd, 1 H, $J = 5.1, 1.5$ Hz, H-2), 6.57 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-4), 6.85 (m, 6 H, Ar-H), 7.06 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.22 (m, 1 H, Ar-H), 7.29 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.42 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-5/Ar-H (6.85 ppm) (3.0%). ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.85 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 1.90 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.80 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.9$ Hz, CH₂), 3.90 (dd, 1 H, $J = 10.2, 5.5$ Hz, CH₂), 4.23 (m, 1 H, H-5), 5.32 (dd, 1 H, $J = 5.1, 1.5$ Hz, H-2), 6.47 (m, 3 H, Ar-H + H-4), 6.71-6.80 (m, 6 H, Ar-H), 6.84-6.90 (m, 3 H, Ar-H), 6.42 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 12.9 (CH₂), 21.4 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 66.2 (C-5), 70.2 (C-2), 126.3 (2 C), 126.4 (2 C), 128.4 (2 C), 128.9, 129.0 (2 C), 129.5 (2 C), 130.3 (2 C), 130.5, 133.8, 137.2, 137.6, 142.7, 143.5, 150.6. IR (KBr): 3032, 2920, 1595, 1455, 1344, 1309, 1160, 1092, 1058, 814, 704, 675, 597, 549, 506 cm⁻¹.

MS (ES): 1177 $[2M+Na]^+$, 578 $[M+1]^+$ (100%). Anal. calcd para $C_{25}H_{24}INO_3S_2$: C, 51.99; H, 4.19; N, 2.43; S, 11.10. Encontrado: C, 52.13; H, 4.25; N, 5.2.37; S, 11.12.

3.6.5.5. Síntesis de (2*S*,5*S*)-5-yodometil-2-isopropil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **68b, y (2*S*,5*R*)-5-yodometil-2-isopropil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **69b**.**

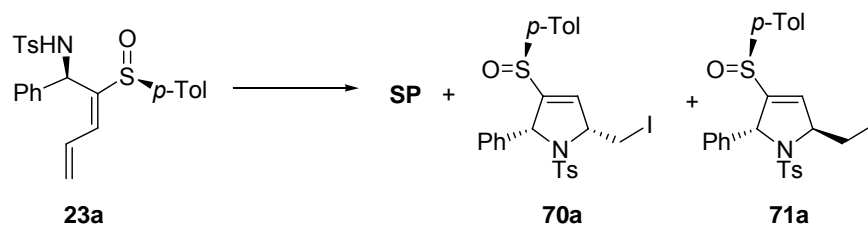


A partir de la sulfonamida **22b** (14 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (14 mg, 0.1 mmol, 3.0 equiv) y I_2 (25 mg, 0.1 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general A (6 d) y tras purificación cromatográfica (CH_2Cl_2 -10% EtOAc: CH_2Cl_2), se obtuvo **68b** (3 mg, 17%, aceite incoloro) y **69b** (2 mg, 11%, aceite incoloro). Se recuperó también una fracción correspondiente a producto de partida inalterado (4 mg, 29%).

Datos de **68b**: R_f 0.28 (80% Et₂O:Hex). 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz)-COSY δ 0.92 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me *i*Pr), 1.01 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me *i*Pr), 2.09 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.46 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.47 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.13 (dd, 1 H, $J = 11.7, 9.3$ Hz, CH_2), 3.66 (dd, 1 H, $J = 9.0, 3.9$ Hz, CH_2), 3.84 (t, 1 H, $J = 1.6$ Hz, H-2), 4.49 (dt, 1 H, $J = 11.7, 1.7$ Hz, H-5), 6.77 (s a, 1 H, H-4), 7.15-7.20 (m, 6 H, Ar-H), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). MS (ES): 566 $[M+Na]^+$, 544 $[M+1]^+$.

Datos de **69b**: R_f 0.29 (5% EtOAc: CH_2Cl_2). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz)-COSY δ 0.38 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me *i*Pr), 0.89 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me *i*Pr), 2.41 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.55 (m, 1 H, CH *i*Pr), 3.65 (dd, 1 H, $J = 10.2, 6.8$ Hz, CH_2), 3.84 (dd, 1 H, $J = 10.2, 2.2$ Hz, CH_2), 4.26 (ddd, 1 H, $J = 5.9, 2.7, 1.2$ Hz, H-2), 4.64 (ddd, 1 H, $J = 9.0, 4.6, 2.2$ Hz, H-5), 6.63 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-4), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.61 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.65 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-5/Me *i*Pr (0.38 ppm) (0.9%); Me *i*Pr (0.38 ppm)/H-5 (0.66%). MS (ES): 566 $[M+Na]^+$, 544 $[M+1]^+$ (100%).

3.6.5.6. Síntesis de (2*R*,5*R*)-2-fenil-5-yodometil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **70a, y (2*R*,5*R*)-2-fenil-5-yodometil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **71a**.**



Procedimiento A (I₂).

A partir de la sulfonamida **23a** (28 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (26 mg, 0.19 mmol, 3.0 equiv) y I₂ (47 mg, 0.19 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general A (5 d), se llegó a un crudo de reacción que se purificó en columna (10-50% EtOAc:Hex) para obtener **70a** (3 mg, 8%, aceite incoloro), **71a** (2 mg, 5%, aceite incoloro) y sustrato de partida sin reaccionar (20 mg, 71%).

Procedimiento B (NIS/CH₂Cl₂).

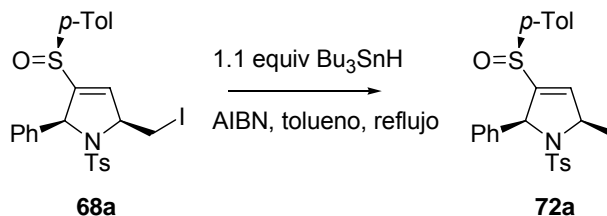
A partir de la sulfonamida **23a** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (27 mg, 0.15 mmol, 4.5 equiv) y NIS (33 mg, 0.20 mmol, 3.3 equiv), siguiendo el procedimiento general B (6 d), se llegó a un crudo de reacción que se purificó en columna (10-40% EtOAc:Hex) para obtener **70a** (2 mg, 8%, aceite incoloro), **71a** (8 mg, 30%, aceite incoloro) y sustrato de partida sin reaccionar (10 mg, 50%).

Datos parciales de **70a-cis**: *R*_f 0.41 (10% Et₂O:CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.28 (t, 1 H, *J* = 9.8 Hz, CH₂), 3.71 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 3.7 Hz, CH₂), 4.65-4.73 (m, 2 H, H-2 + H-5), 6.41 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz, H-4).

Datos de **71a-trans**: *R*_f 0.24 (40% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.27 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.34 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.75 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 7.1 Hz, CH₂), 3.89 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 2.5 Hz, CH₂), 4.76 (m, 1 H, H-5), 5.64 (dd, 1 H, *J* = 5.1, 1.3 Hz, H-2), 6.33 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz, H-4), 6.73 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 6.87-6.92 (m, 7 H, Ar-H), 7.09-7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.23 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H).

3.6.6. Procedimiento general de deshalogenación de bromometil 2,5-dihidropirroles empleando Bu₃SnH.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de 2,5-bromometil dihidropirrol en tolueno anhidro (10 mL/mmol), se añadieron 1.1 equiv de Bu₃SnH y 0.05 equiv de AIBN. La reacción se calentó a 80 °C y se siguió por CCF. Se dejó atemperar y se eliminó el disolvente a presión reducida. Posteriormente, el crudo resultante se purificó en columna.

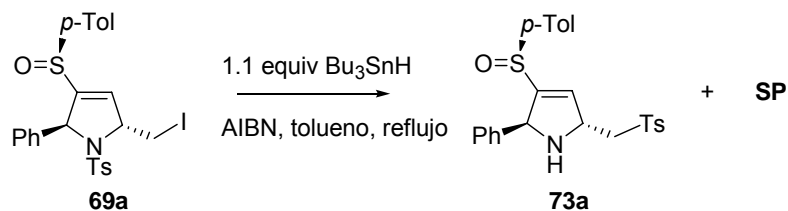
3.6.6.1. Síntesis de (+)-(2*S*,5*R*)-2-fenil-5-metil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **72a.**

A partir del 2,5-dihidropirrol **68a** (13 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv), Bu₃SnH (0.007 mL, 0.02

mmol, 1.1 equiv) y AIBN, siguiendo el procedimiento general (16 h), se obtuvo un crudo que se purificó en columna (10-40% EtOAc:Hex) para dar **72a** como un aceite incoloro (8 mg, 81%).

Datos de **72a**: R_f 0.12 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ +129.1 (c = 0.33). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 1.53 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.45 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.71 (qt, 1 H, J = 6.6, 2.1 Hz, H-5), 4.92 (t, 1 H, J = 1.7 Hz, H-2), 6.46 (t, 1 H, J = 2.0 Hz, H-4), 7.08 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.15 (m, 2 H, Ar-H), 7.21 (m, 4 H, Ar-H), 7.30 (m, 5 H, Ar-H). NOE-1D entre H-4/H-5 (1.7 ppm); H-4/Me (1.1%); H-2/Ar-H (7.15-7.21 ppm) (5.2%); H-5/H-4 (2.0%); Me/Ar-H (1.2%); Me/H-4 (0.8%); Me/H-5 (2.0%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 21.5 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 22.9 (Me), 63.6 (C-5), 69.3 (C-2), 125.7 (2 C), 127.2 (2 C), 128.1 (2 C), 128.7, 128.8 (2 C), 129.5 (2 C), 130.2 (2 C), 132.7, 135.3 (2 C), 137.9, 142.9, 143.4, 146.8. IR (película): 3031, 2926, 1597, 1493, 1455, 1350, 1305, 1163, 1083, 1053, 1014, 810, 752, 699, 666, 607 cm^{-1} . MS (ES): 474 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

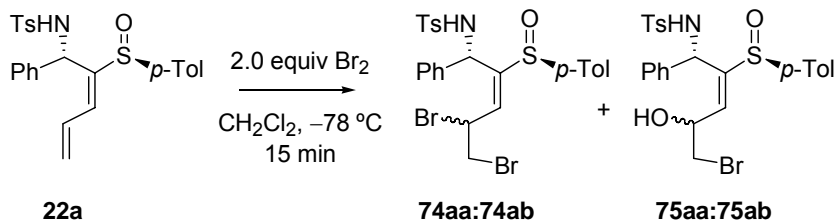
3.6.6.2. Síntesis de (2*S*,5*R*)-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-5-[(*p*-tolilsulfonyl)metil]-2-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **73a**.



A partir del dihidropirrol **69a** (9 mg, 0.016 mmol, 1.0 equiv), Bu_3SnH (0.005 mL, 0.02 mmol, 1.0 equiv) y AIBN, siguiendo el procedimiento general (2 d), y tras purificación en columna (10-80% EtOAc:Hex) se obtuvo producto de partida mayoritariamente (6 mg, 65%), junto con una pequeña fracción correspondiente a **73a** (2 mg, 27 %, aceite incoloro).

Datos de **73a**: R_f 0.21 (60% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.51 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.76 (s, 1 H, NH), 3.02 (d, 1 H, J = 14.9 Hz, CH_2), 3.75 (dd, 1 H, J = 14.7, 7.9 Hz, CH_2), 4.48 (dd, 1 H, J = 4.9, 1.5 Hz, H-2), 5.42 (td, 1 H, J = 5.1, 1.7 Hz, H-5), 6.48 (t, 1 H, J = 1.7 Hz, H-4), 6.81 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 6.98 (dd, 2 H, J = 7.8, 0.5 Hz, Ar-H), 7.10 (m, 2 H, Ar-H), 7.24 (m, 2 H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 4 H, Ar-H), 7.52 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). MS (ES): 472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 450 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

3.6.7. Síntesis de *N*-{(1*R*,2*E*,4*RS*)-4,5-dibromo-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-penten-1-il}-*p*-tolilsulfonamida, **74aa/74ab, y *N*-{(1*S*,2*E*,4*RS*)-5-bromo-4-hidroxi-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-fenil-2-penten-1-il}-*p*-tolilsulfonamida **75aa/75ab**.**



Sobre una disolución de un equivalente de sulfonamida **22a** (22 mg, 0.05 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadieron 2.0 equiv de una disolución 0.4 M de Br_2 en CH_2Cl_2 (5 μL) y se siguió por CCF (15 min). Se hidrolizó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (10 mL/mmol), se atemperó y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna (10-50% EtOAc:Hex) para obtener una fracción 80:20 de **74aa/74ab** (18 mg, 60%, aceite incoloro) y otra de 50:50 de **75aa/75ab** (9 mg, 34%, aceite incoloro). Una segunda purificación de **75aa/75ab** (CH_2Cl_2 -30% EtOAc: CH_2Cl_2) permitió aislar pequeñas cantidades de ambos isómeros puros, cuyos datos se muestran a continuación.

Datos de **74aa:74ab** sacados de la mezcla: R_f 0.31 (40% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.37 (s, 6 H, Me *p*-Tol), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol'), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol'), 3.55 (ap t, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 3.66 (ap t, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-5'), 3.68 (dd, 1 H, $J = 10.3, 4.5$ Hz, H-5), 3.76 (dd, 1 H, $J = 10.0, 4.4$ Hz, H-5'), 4.93 (td, 1 H, $J = 10.3, 4.5$ Hz, H-4), 5.09 (td, 1 H, $J = 10.3, 4.6$ Hz, H-4'), 5.25 (d, 1 H', $J = 6.4$ Hz), 5.28 (d, 1 H', $J = 6.6$ Hz), 5.58 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 5.90 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.15 (dd, 1 H, $J = 10.7, 1.0$ Hz, H-3), 6.52 (dd, 1 H, $J = 11.0, 0.7$ Hz, H-3'), 6.84 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ar-H'), 6.98 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ar-H'), 7.06-7.20 (m, 12 H, Ar-H + Ar-H'), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H'), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.43 (dt, 4 H, $J = 8.6, 1.7$ Hz, Ar-H + Ar-H'), 7.54 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H). Datos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC del isómero mayoritario δ 21.5 (2 C), 34.4, 41.9, 56.1, 126.6 (2 C), 127.1, 127.2 (2 C), 127.3 (2 C), 128.4, 128.8 (2 C), 129.5 (2 C), 130.1 (2 C), 131.8, 136.7, 138.5, 142.7, 143.7, 148.1. IR (película): 3271, 2923, 1596, 1493, 1454, 1333, 1161, 1083, 811, 753 cm^{-1} . MS (ES): 634 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 554 $[\text{M}+\text{Na}-\text{Br}]^+$.

Datos de un isómero de **75aa:75ab**: R_f 0.32 (30% EtOAc: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.39 (s, 6 H, Me *p*-Tol), 3.36 (dd, 1 H, $J = 11.2, 5.6$ Hz, CH_2Br), 3.41 (dd, 1 H, $J = 11.2, 6.6$ Hz, CH_2Br), 4.80 (td, 1 H, $J = 5.7$ Hz, H-4), 5.57 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.02 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 6.55 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.08-7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.16-7.20 (m, 5 H, Ar-H), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.44 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.55 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). MS (ES): 570 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 548 $[\text{M}+1]^+$, 490 $[\text{M}+\text{Na}-\text{Br}]^+$, 468 $[\text{M}+1-\text{Br}]^+$ (100%).

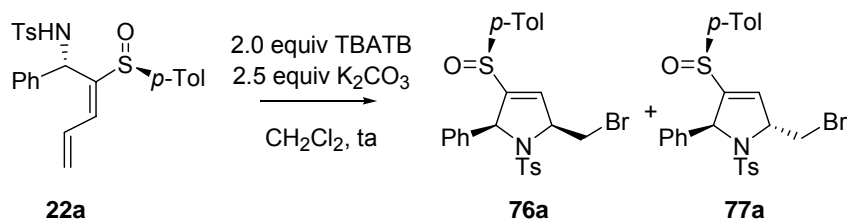
Datos de un isómero de **75aa:75ab**: R_f 0.43 (30% EtOAc: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 300

MHz) δ 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.35 (dd, 1 H, J = 10.4, 6.4 Hz, CH₂Br), 3.42 (dd, 1 H, J = 10.4, 4.9 Hz, CH₂Br), 4.87 (ddd, 1 H, J = 6.6, 4.9 Hz, H-4), 5.41 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.11 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.18 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.02 (dd, 2 H, J = 7.6, 1.8 Hz, Ar-H), 7.10-7.24 (m, 7 H, Ar-H), 7.41 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H), 7.48 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H). IR (película): 3436, 3234, 2962, 1597, 1457, 1341, 1164, 1081, 1058, 1025, 1012, 969, 900, 817, 804, 666, 605, 548 cm⁻¹. MS (ES): 490 [M+Na-Br]⁺, 468 [M+1-Br]⁺ (100%).

3.6.8. Procedimiento general para la síntesis de bromometil 3-sulfinil-2,5-dihidropirroles.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de la sulfonamida **22** en CH₂Cl₂ (7 mL/mmol), protegida de la luz, se añadieron 2.0 equiv de tribromuro de tetrabutilamonio (TBATB) y 2.5 equiv de K₂CO₃ sólido a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta desaparición de **22** por CCF. Se hidrolizó con una disolución 1 M de Na₂S₂O₄ (10 mL/mmol), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol) y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar una mezcla de 2,5-*cis* **76** y 2,5-*trans*-dihidropirroles **77**, que se separaron por cromatografía en columna empleando la mezcla apropiada de eluyentes.

3.6.8.1. Síntesis de (+)-(2*S*,5*S*)-5-bromometil-2-fenil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **76a**, y (+)-(2*S*,5*R*)-5-bromometil-2-fenil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **77a**.



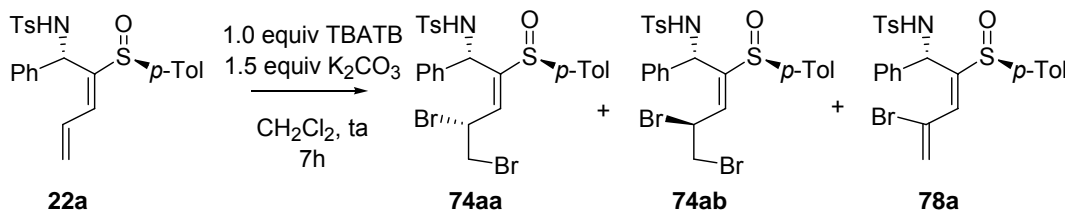
A partir de la sulfonamida **22a** (52 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), TBATB (111 mg, 0.23 mmol, 2.0 equiv) y K₂CO₃ (40 mg, 0.29 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d), se obtuvo una mezcla 80:20 de isómeros *cis* y *trans*. La purificación cromatográfica (100% CH₂Cl₂-10% Et₂O:CH₂Cl₂) condujo a una fracción de **76a** (34 mg, 56%, aceite incoloro) y otra de **77a** (9 mg, 15%, sólido blanco).

Datos de **76a**: R_f 0.39 (5% EtOAc:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ +80.3 (c = 0.67). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)-COSY δ 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.45 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.44 (ap t, 1 H, J = 9.8 Hz, CH₂), 3.84 (dd, 1 H, J = 9.8, 3.8 Hz, CH₂), 4.80 (ddt, 1 H, J = 9.5, 3.9, 1.7 Hz, H-5), 4.89 (s, 1 H, H-2), 6.76 (t, 1 H, J = 1.5 Hz, H-4), 7.11 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.15-7.21 (m, 6 H, Ar-H), 7.27-7.30 (m, 3 H, Ar-H), 7.35 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC-HMBC δ 21.5 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 34.4 (CH₂), 67.6 (C-5), 69.9 (C-2), 125.6 (2 C), 127.4 (2 C), 128.3 (2 C), 128.8 (2 C), 129.0, 129.6, 129.7 (2 C), 130.2 (2 C), 134.2, 137.1, 137.7, 142.9, 144.0, 149.6. IR

(película): 3027, 2923, 1717, 1597, 1493, 1455, 1353, 1164, 1088, 1031, 811, 756, 699, 666 cm^{-1} . MS (ES): 532 $[\text{M}+2]^+$ (100%), 530 $[\text{M}+1]^+$.

Datos de **77a**: R_f 0.22 (5% EtOAc: CH_2Cl_2). P.f.: 195 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ +46.4 (c = 0.61). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.29 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.43 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.01 (m, 2 H, CH_2), 5.03-5.07 (m, 2 H, H-2 + H-5), 6.65 (t, 1 H, J = 1.2 Hz, H-4), 6.81 (dd, 2 H, J = 8.1, 1.1 Hz, Ar-H), 6.85-6.90 (m, 4 H, Ar-H), 7.06 (t, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.22 (tt, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz, Ar-H), 7.29 (dd, 2 H, J = 8.6, 0.5 Hz, Ar-H), 7.39 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.8 Hz, Ar-H). ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.85 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 3.59 (dd, 1 H, J = 10.5, 2.1 Hz, CH_2), 4.01 (dd, 1 H, J = 10.3, 5.7 Hz, CH_2), 4.56 (m, 1 H, H-5), 5.32 (dd 1 H, J = 5.1, 1.7 Hz, H-2), 6.48 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 6.57 (t, 1 H, J = 1.7 Hz, H-4), 6.70-6.80 (m, 6 H, ArH), 6.86-6.90 (m, 3 H Ar-H), 7.37 (dt, 2 H, J = 8.1, 2.0 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC-HMBC δ 21.4 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 36.9 (CH_2), 66.6, 70.1, 126.1 (2 C), 126.4 (2 C), 128.4 (2 C), 128.9, 129.0 (2 C), 129.1, 129.4 (2 C), 130.4 (2 C), 133.9, 137.4, 137.5, 142.8, 143.5, 150.9. IR (película): 3030, 1597, 1493, 1456, 1345, 1160, 1096, 1056, 810, 757, 700, 677 cm^{-1} . MS (ES): 552 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 530 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3\text{S}_2$: C, 56.60; H, 4.56; N, 2.64; S, 12.09. Encontrado: C, 56.44; H, 4.76; N, 2.39; S, 12.24.

3.6.8.2. Síntesis de *N*-{(1*R*,2*E*,4*RS*)-4,5-dibromo-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-penten-1-il}*p*-tolilsulfonamida, **74aa/74ab**, y *N*-{(1*R*,2*E*)-4-bromo-1-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}*p*-tolilsulfonamida, **78a**.

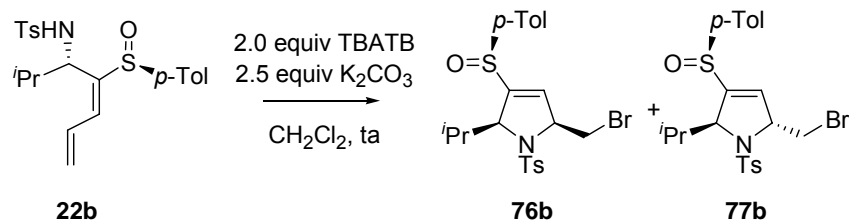


A partir de la sulfonamida **22a** (18 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), TBATB (21 mg, 0.04 mmol, 1.1 equiv) y K_2CO_3 (8 mg, 0.06 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 h) se obtuvo una mezcla 56:44 de isómeros **74aa:74ab** como un aceite incoloro (23 mg, 95%) y **78a** (1 mg, 4%, aceite incoloro).

Los datos de la mezcla **74aa:74ab** se encuentran detallados en el apartado 3.6.7.

Datos parciales de **78a**: R_f 0.22 (5% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)-irradiaciones selectivas δ 2.37 (s, 6 H, Me *p*-Tol), 5.77 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H-5), 5.85 (dd, 1 H, J = 2.2, 1.6 Hz, H-5), 6.10 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 6.29 (t, 1 H, J = 0.6 Hz, H-3), 6.40 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.11-7.22 (m, 9 H, Ar-H), 7.37 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.9 Hz, Ar-H), 7.56 (dt, 2 H, J = 8.5, 1.9 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.5 (2 C), 56.0, 121.5, 123.7, 126.3 (2 C), 126.7 (2 C), 127.0 (2 C), 127.7, 127.8, 128.6 (2 C), 129.5 (2 C), 129.8, 130.2 (2 C), 131.1, 137.1, 137.7, 142.8, 143.3. MS (ES): 554 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 552 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 530 $[\text{M}+1]^+$.

3.6.8.3. Síntesis de (+)-(2*S*,5*S*)-5-bromometil-2-isopropil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **76b, y (+)-(2*S*,5*R*)-5-bromometil-2-isopropil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **77b**.**

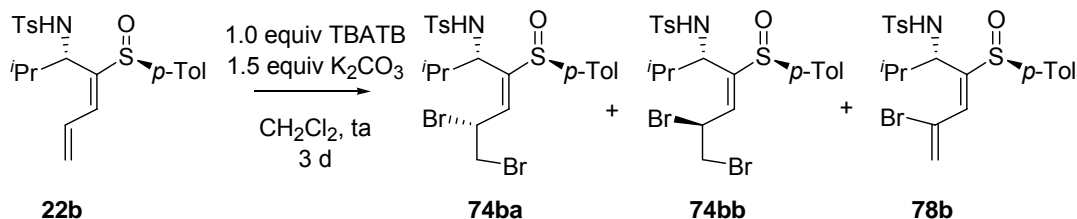


A partir de la sulfonamida **22b** (40 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), TBATB (92 mg, 0.19 mmol, 2.0 equiv) y K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 d), se obtuvo una mezcla 87:13 de isómeros *cis* y *trans*. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc:Hex) condujo a una fracción de **76b** (23 mg, 48%, aceite incoloro) y otra de **77b** (4 mg, 9%, aceite incoloro).

Datos de **76b**: R_f 0.28 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +164.0$ ($c = 0.65$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 0.92 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me ^iPr), 1.01 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 2.10 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.45 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.47 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.32 (dd, 1 H, $J = 11.2, 9.3$ Hz, CH_2), 3.82 (dd, 1 H, $J = 9.5, 4.1$ Hz, CH_2), 3.86 (dt, 1 H, $J = 3.2, 1.6$ Hz, H-2), 4.49 (dddd, 1 H, $J = 11.2, 3.9, 2.2, 1.7$ Hz, H-5), 6.73 (dd, 1 H, $J = 2.0, 1.5$ Hz, H-4), 7.12-7.24 (m, 6 H, Ar-H), 7.40 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.8$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre CH_2 (3.32 ppm)/2 Me ^iPr (3.18%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz)-HSQC δ 17.8 (Me ^iPr), 19.3 (Me ^iPr), 21.6 (Me *p*-Tol), 21.7 (Me *p*-Tol), 33.2 (CH ^iPr), 33.6 (CH_2), 68.1 (C-5), 73.1 (C-2), 126.3 (2 C), 127.6 (2 C), 129.9 (2 C), 130.3 (2 C), 130.5, 132.8, 138.0, 142.9, 144.0, 148.5. IR (película): 3048, 2965, 2927, 1597, 1493, 1464, 1350, 1164, 1084, 1057, 1034, 810, 755, 665 cm^{-1} . MS (ES): 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3\text{S}_2$: C, 53.22; H, 5.28; N, 2.82; S, 12.92. Encontrado: C, 52.98; H, 5.10; N, 2.89; S, 12.86.

Datos de **77b**: R_f 0.17 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +97.9$ ($c = 0.44$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)-COSY δ 0.41 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 0.87 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me ^iPr), 2.41 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.55 (m, 1 H, CH ^iPr), 3.87 (dd, 1 H, $J = 10.2, 6.2$ Hz, CH_2), 3.96 (dd, 1 H, $J = 10.4, 2.4$ Hz, CH_2), 4.23 (ddd, 1 H, $J = 4.9, 2.7, 1.1$ Hz, H-2), 4.89 (m, 1 H, H-5), 6.68 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-4), 7.25 (dd, 2 H, $J = 8.6, 0.6$ Hz, Ar-H), 7.30 (dd, 2 H, $J = 8.4, 0.6$ Hz, Ar-H), 7.61 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-5/Me ^iPr (0.41 ppm) (0.9%); Me ^iPr (0.41 ppm)/H-5 (0.8%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz)-HSQC δ 15.3 (Me ^iPr), 19.9 (Me ^iPr), 21.5 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 30.1 (CH ^iPr), 35.8 (CH_2), 66.1 (C-5), 74.0 (C-2), 126.6 (2 C), 127.3 (2 C), 129.6 (2 C), 130.4 (2 C), 131.8, 137.6, 138.3, 143.5, 143.6, 147.9. IR (película): 3030, 2956, 2924, 1461, 1342, 1160, 1185, 1053, 811 cm^{-1} . MS (ES): 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}+1]^+$.

3.6.8.4. Síntesis de *N*-{(1*S*,2*E*,4*RS*)-4,5-dibromo-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2-penten-1-il}-*p*-tolilsulfonamida, **74ba/74bb y *N*-{(1*S*,2*E*)-4-bromo-1-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,4-pentadien-1-il}-*p*-tolilsulfonamida, **78b**.**

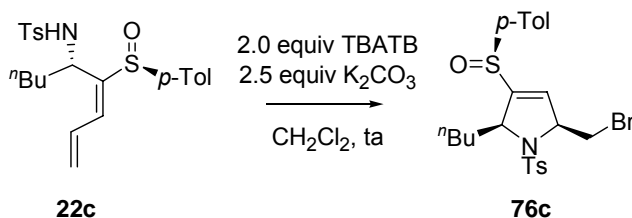


A partir de la sulfonamida **22b** (25 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), TBATB (32 mg, 0.07 mmol, 1.1 equiv) y K_2CO_3 (12 mg, 0.09 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 d) se obtuvo una mezcla 75:25 de isómeros **74ba:74bb** como un aceite incoloro (28 mg, 81%) y **78b** (1 mg, 3 %, aceite incoloro).

Datos del isómero mayoritario de la mezcla **74ba/74bb**: R_f 0.30 (40% EtOAc:Hex). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.84 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me iPr), 0.90 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me iPr), 2.18 (m, 1 H, CH iPr), 2.40 (s, 3 H, Me p -Tol), 2.42 (s, 3 H, Me p -Tol), 3.51 (dd, 1 H, J = 10.7, 7.1 Hz, H-5), 3.59 (dd, 1 H, J = 10.7, 5.4 Hz, H-5'), 4.10 (t, 1 H, J = 9.3 Hz, H-1), 5.07 (m, 1 H, H-4), 5.66 (d, 1 H, J = 10.7 Hz, H-3), 5.95 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, NH), 7.24 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.64 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H). MS (ES): 600 $[M+Na]^+$, 578 $[M+1]^+$, 440 $[M+Na-2Br]^+$ (100%). Datos parciales del isómero minoritario sacados de la mezcla 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.02 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me iPr), 1.94 (m, 1 H, CH iPr), 2.39 (s, 3 H, Me p -Tol), 2.41 (s, 3 H, Me p -Tol), 3.82 (dd, 1 H, J = 10.2, 4.9 Hz, H-5), 6.22 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, H-3).

Datos parciales de **78b**: R_f 0.30 (40% EtOAc:Hex). 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.79 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me iPr), 0.83 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me iPr), 1.93 (m, 1 H, CH iPr), 2.39 (s, 3 H, Me p -Tol), 2.41 (s, 3 H, Me p -Tol), 4.55 (t, 1 H, J = 9.5 Hz, H-1), 5.79 (dd, 1 H, J = 2.2, 0.7 Hz, H-5), 6.04 (dd, 1 H, J = 2.0, 1.7 Hz, H-5'), 6.22 (s a, 1 H, H-3), 7.22 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.29 (dd, 2 H, J = 8.6, 0.6 Hz, Ar-H), 7.49 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). MS (ES): 496 $[M+1]^+$.

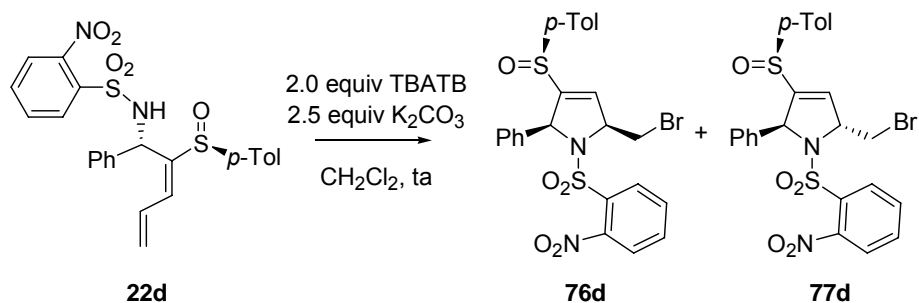
3.6.8.5. Síntesis de (+)-(2*S*,5*S*)-5-bromometil-2-butil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **76c.**



A partir de la sulfonamida **22c** (45 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), TBATB (100 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv) y K_2CO_3 (36 mg, 0.26 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 d), se obtuvo una mezcla 90:10 de isómeros *cis:trans*. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc:Hex) condujo a una fracción de **76c** (30 mg, 57%, aceite incoloro). No pudo aislarse el isómero *trans* minoritario en este caso.

Datos de **76c**: R_f 0.42 (5% EtOAc:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +131.6$ ($c = 0.56$). 1H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me n Bu), 1.15-1.43 (m, 4 H, CH₂ \times 2 n Bu), 1.50-1.61 (m, 1 H, n Bu), 1.77-1.88 (m, 1 H, n Bu), 2.44 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.46 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.29 (dd, 1 H, $J = 10.2$, 9.5 Hz, CH₂), 3.81 (dd, 1 H, $J = 9.5$, 3.9 Hz, CH₂), 3.96 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-2), 4.52 (ddt, 1 H, $J = 10.5$, 3.9, 1.7 Hz, H-5), 6.55 (t, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-4), 7.15-7.22 (m, 4 H, Ar-H), 7.25-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.40 (dt, 2 H, $J = 8.3$, 1.9 Hz, Ar-H). NOE-1D entre CH₂ (3.29 ppm)/ n Bu (3.7 %). ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 13.9, 21.6, 22.5 (2 C), 26.4, 34.3, 35.1, 67.1, 67.8, 125.6 (2 C), 127.4 (2 C), 129.4, 129.9 (2 C), 130.3 (2 C), 133.0, 138.1, 142.9, 144.0, 149.5. IR (película): 3025, 2956, 2927, 1597, 1351, 1164, 1084, 1057, 668 cm⁻¹. MS (ES): 534 [M+Na]⁺, 510 [M+1]⁺. Datos parciales del isómero minoritario *trans* sacados del crudo: 1H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.96 (m, 1 H, H-5), 6.47 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-4).

3.6.8.6. Síntesis de (+)-(2*S*,5*S*)-5-bromometil-2-fenil-1-(2-nitrofenilsulfonil)-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfonil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **76d**, y (+)-(2*S*,5*R*)-5-bromometil-2-fenil-1-(2-nitrofenilsulfonil)-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfonil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **77d**.



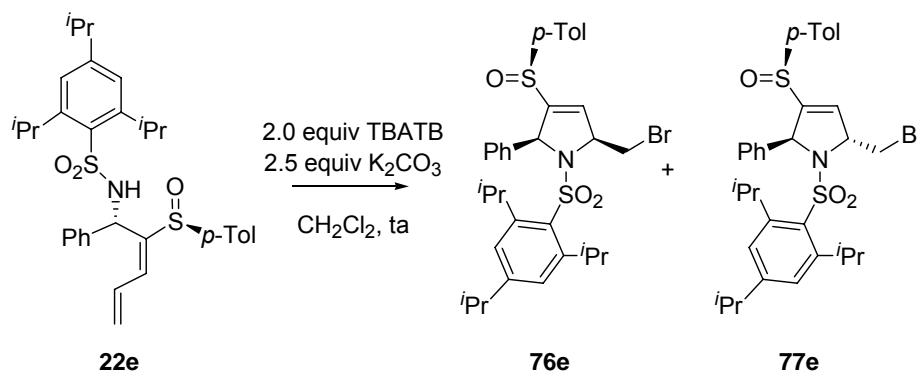
A partir de la sulfonamida **22d** (25 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), TBATB (50 mg, 0.1 mmol, 2.0 equiv) y K_2CO_3 (18 mg, 0.13 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 d) se obtuvo una mezcla 80:20 de **76d:77d**, que tras purificación cromatográfica (20-80% EtOAc:Hex) condujo a **76d** (12 mg, 41%, aceite incoloro) y **77d** (5 mg, 17%, aceite incoloro).

Datos de **76d**: R_f 0.27 (60% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +102.7$ ($c = 0.44$). 1H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.51 (dd, 1 H, $J = 10.0$, 9.0 Hz, CH₂), 3.89 (dd, 1 H, $J = 10.2$, 3.8 Hz, CH₂), 5.11 (ddt, 1 H, $J = 9.0$, 3.9, 2.2 Hz, H-5), 5.19 (t, 1 H, $J = 1.9$ Hz, H-2), 6.85 (t, 1 H, $J = 1.9$ Hz, H-4), 7.16-7.23 (m, 6 H, Ar-H), 7.25-7.27 (m, 3 H, Ar-H), 7.40 (ddd, 1 H, $J = 7.8$, 7.3, 1.2 Hz, Ar-H), 7.47 (dd, 1 H, $J = 7.8$, 1.2 Hz, Ar-H), 7.51 (dd, 1 H, $J = 8.1$, 1.2 Hz, Ar-H), 7.60 (ddd, 1 H, $J = 7.8$, 7.1, 1.5 Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 21.6 (Me *p*-Tol), 33.9 (CH₂), 67.5 (C-

5), 69.8 (C-2), 121.4, 125.3 (2 C), 128.5 (2 C), 128.9 (2 C), 129.3, 129.5, 130.3 (2 C), 130.4, 130.9, 131.4, 134.0 (2 C), 136.1, 137.5, 143.0, 149.6. IR (película): 3080, 2923, 1544, 1372, 1171, 1057, 756 cm^{-1} . MS (ES): 583 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 561 $[\text{M}+1]^+$.

Datos de **77d**: R_f 0.38 (60% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ +180.6 (c = 0.33). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.44 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.80 (dd, 1 H, J = 10.7, 1.7 Hz, CH_2), 4.23 (dd, 1 H, J = 10.9, 4.6 Hz, CH_2), 5.13 (dd, 1 H, J = 5.1, 1.7 Hz, H-2), 5.65 (tt, 1 H, J = 4.6, 2.0 Hz, H-5), 6.62 (t, 1 H, J = 2.2 Hz, H-4), 6.75 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.5 Hz, Ar-H), 6.91-7.21 (m, 6 H, Ar-H), 7.27-7.39 (m, 4 H, Ar-H), 7.44 (m, 2 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.6, 31.8, 68.0, 70.0, 123.4, 125.3, 126.7 (2 C), 128.6 (2 C), 128.9, 129.3 (2 C), 129.4, 130.3 (2 C), 131.0, 131.1, 131.9, 132.6, 137.2, 142.9, 143.7, 150.3. IR (película): 3021, 2924, 1542, 1368, 1164, 1083, 1049, 758 cm^{-1} . MS (ES): 583 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 561 $[\text{M}+1]^+$.

3.6.8.7. Síntesis de (–)-(2*S*,5*S*)-5-bromometil-2-fenil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **76e**, y (2*S*,5*R*)-5-bromometil-2-fenil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **77e**.



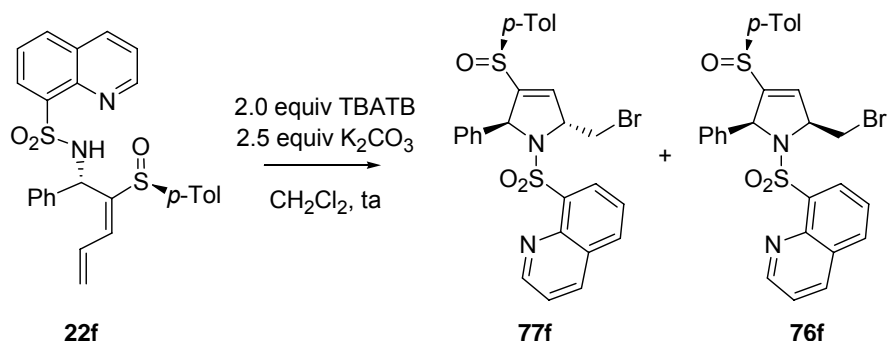
A partir de la sulfonamida **22e** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), TBATB (34 mg, 0.07 mmol, 2.0 equiv) y K_2CO_3 (12 mg, 0.09 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 d), se obtuvo una mezcla 79:21 de isómeros *cis* y *trans*. La purificación cromatográfica (10-50% EtOAc:Hex) condujo a una fracción de **76e** (11 mg, 49%, aceite incoloro) y otra de **77e** (2 mg, 8%, aceite incoloro).

Datos de **76e**: R_f 0.42 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ –5.9 (c = 0.44). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)-COSY δ 0.90 (d, 6 H, J = 6.8 Hz, Me Ar \times 2), 0.93 (d, 6 H, J = 6.8 Hz, Me Ar \times 2), 1.18 (d, 6 H, J = 6.8 Hz, Me Ar \times 2), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.81 (m, 1 H, CH Ar), 3.20 (m, 2 H, CH_2), 3.76 (m, 2 H, CH Ar \times 2), 5.03 (t, 1 H, J = 1.7 Hz, H-2), 5.14 (ddt, 1 H, J = 7.8, 6.3, 1.9 Hz, H-5), 6.90 (m, 2 H, Ar-H), 6.97 (m, 3 H, 2 Ar-H + H-4), 7.15-7.23 (m, 3 H, Ar-H), 7.26-7.35 (m, 4 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz)-HSQC, HMBC δ 21.6 (Me *p*-Tol), 23.5 (Me Ar), 23.6 (Me Ar), 24.3 (2 C, Me Ar), 24.7 (2 C, Me Ar), 29.1 (2 C, Me Ar), 33.6 (CH_2), 34.2 (CH Ar), 66.2 (C-5), 68.8 (C-2), 124.0 (2 C), 126.0 (2 C), 128.5 (2 C), 128.6 (2 C), 128.8, 129.7, 130.4 (2 C), 130.6, 137.1, 137.4, 143.3, 149.6, 151.9 (2 C), 154.6. IR (película): 2961, 2927, 1599, 1457, 1314, 1260, 1152, 1084, 1057,

807, 679 cm^{-1} . MS (ES): 664 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 642 $[\text{M}+1]^+$.

Datos parciales de **77e**: R_f 0.27 (40% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.05 (d, 6 H, J = 6.8 Hz, Me Ar \times 2), 1.13 (d, 12 H, J = 6.6 Hz, Me Ar \times 4), 2.43 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.72 (m, 1 H, CH Ar), 3.76 (m, 2 H, CH Ar \times 2), 3.86 (dd, 1 H, J = 10.5, 2.4 Hz, CH_2), 4.00 (dd, 1 H, J = 10.5, 6.2 Hz, CH_2), 5.03 (dd, 1 H, J = 4.6, 2.2 Hz, H-2), 5.34 (m, 1 H, H-5), 6.73 (t, 1 H, J = 2.2 Hz, H-4), 6.77 (m, 3 H, Ar-H), 6.98 (m, 4 H, Ar-H), 7.26 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.36 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H).

3.6.8.8. Síntesis de (–)-8-((2*S*,5*R*)-5-bromometil-2-fenil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)sulfonyl)quinolina, **77f, y 8-((2*S*,5*S*)-5-bromometil-2-fenil-3-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)sulfonyl)quinolina, **76f**.**

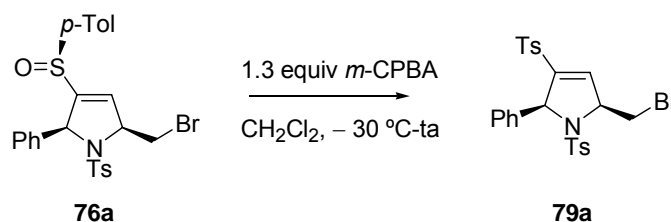


A partir de la sulfonamida **22f** (48 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), TBATB (95 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv) y K_2CO_3 (34 mg, 0.24 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 d), se obtuvo una mezcla 80:20 de isómeros *trans*:*cis*. La purificación cromatográfica (CH_2Cl_2 -10% EtOAc: CH_2Cl_2) condujo a **77f** (28 mg, 49%, sólido blanco) y **76f** (8 mg, 14%, aceite incoloro).

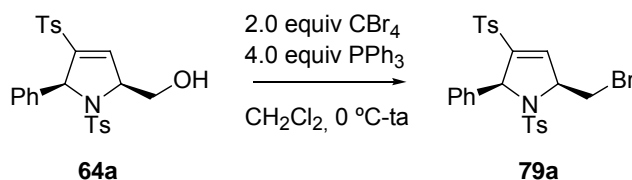
Datos de **77f**: R_f 0.23 (5% EtOAc: CH_2Cl_2). P.f.: 148 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -26.1 (c = 0.72). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.04 (dd, 1 H, J = 10.5, 2.1 Hz, CH_2), 4.32 (dd, 1 H, J = 10.3, 5.1 Hz, CH_2), 5.09 (dd, 1 H, J = 5.1, 2.0 Hz, H-2), 6.51-6.59 (s a, 4 H, Ar-H), 6.64 (ddt, 1 H, J = 5.1, 2.0 Hz, H-5), 6.69 (t, 1 H, J = 2.0 Hz, H-4), 6.82 (tt, 1 H, J = 7.3, 1.2 Hz, Ar-H), 7.01 (dd, 1 H, J = 8.1, 7.6 Hz, Ar-H), 7.26 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.37 (dt, 2 H, J = 8.1, 1.8 Hz, Ar-H), 7.44 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.3 Hz, Ar-H), 7.52 (dd, 1 H, J = 8.3, 4.4 Hz, Ar-H), 7.70 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.5 Hz, Ar-H), 8.14 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.8 Hz, Ar-H), 9.04 (dd, 1 H, J = 4.2, 1.7 Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-2/ 2CH_2 (0.18%); CH_2 (4.32 ppm)/H-2 (0.27%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz)-HSQC δ 21.6 (Me *p*-Tol), 38.9 (CH_2), 68.0 (C-5), 69.5 (C-2), 121.8, 125.3, 126.4 (2 C), 127.5 (2 C), 128.3, 128.8, 129.0, 130.1 (C-4), 130.2 (2 C), 131.8, 132.2, 133.1, 136.5, 137.3, 139.4, 143.4 (2 C), 149.5, 150.8 (2 C). IR (KBr): 2961, 2927, 1599, 1457, 1314, 1260, 1152, 1084, 1057, 807, 679 cm^{-1} . MS (ES): 664 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 642 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 57.14; H, 4.08; N, 4.94; S, 11.30. Encontrado: C, 56.89; H, 4.00; N, 5.08; S, 11.46.

Datos del producto minoritario **76f**: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.59 (dd, 1 H, $J = 10.2$, 9.8 Hz, CH_2), 4.13 (dd, 1 H, $J = 9.8$, 3.9 Hz, CH_2), 5.45 (t, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-2), 5.52 (ddt, 1 H, $J = 10.2$, 3.9, 2.2 Hz, H-5), 8.00 (dd, 1 H, $J = 8.3$, 1.6 Hz, Ar-H), 8.22 (dd, 1 H, $J = 8.5$, 1.8 Hz, Ar-H), 8.36 (dd, 1 H, $J = 7.6$, 1.5 Hz, Ar-H), 8.54 (dd, 1 H, $J = 4.1$, 1.7 Hz, Ar-H).

3.6.9. Síntesis de (+)-(2S,5S)-5-bromometil-2-fenil-1,3-bis(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **79a**.



A: Sobre una disolución fría ($-30\text{ }^\circ\text{C}$) del dihidropirrol **76a** (5 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (8 mL/mmol), se añadieron 1.3 equiv de *m*-CPBA 70% (3 mg, 0.012 mmol) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Tras 5 h se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 mL/mmol), disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol) y H_2O (5 mL/mmol). Se extrajo con CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL/mmol}$), se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl (10 mL/mmol) y se secó sobre Na_2SO_4 . Posteriormente se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el crudo por cromatografía (10-30% EtOAc:Hex) en columna para dar **79a** como un aceite incoloro (4.1 mg, 83%).

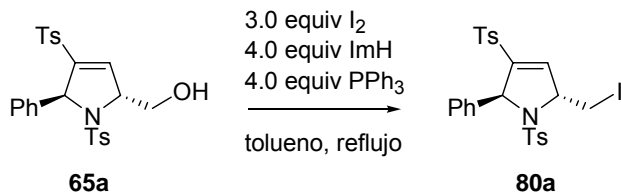


B: Sobre una disolución de **64a** (7.0 mg, 0.015 mmol, 1.0 equiv) y CBr_4 (10 mg, 0.03 mmol, 2.0 equiv) en CH_2Cl_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió PPh_3 (16 mg, 0.06 mmol, 4.0 equiv) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. A las 2 h la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL/mmol) y se agitó durante 10 min. Posteriormente se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) y se separaron fases. La fase orgánica se lavó con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ($2 \times 10\text{ mL/mmol}$) y se secó sobre Na_2SO_4 . A continuación se filtró, se eliminó el disolvente en el rotavapor y se purificó el crudo en columna (10-40% EtOAc:Hex), par obtener un producto idéntico (3.9 mg, 51%) como un aceite incoloro.

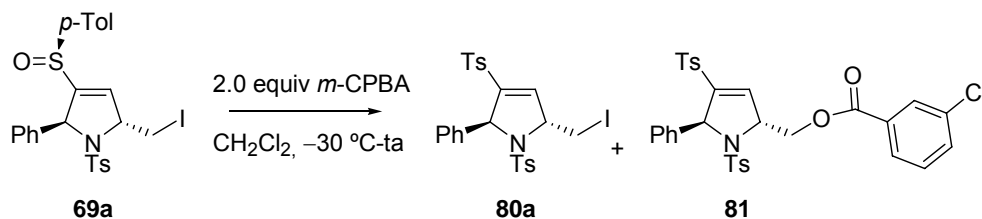
Datos de **79a**: R_f 0.12 (20% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +41.3$ ($c = 0.37$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.32 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.51 (ap t, 1 H, $J = 10.0$, 9.0 Hz, CH_2), 3.90 (dd, 1 H, $J = 10.0$, 3.9 Hz, CH_2), 4.85 (ddt, 1 H, $J = 9.0$, 3.7, 2.7 Hz, H-5), 5.54 (dd, 1 H, $J = 2.5$, 2.0 Hz, H-2), 6.93 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 6.96 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 6.99-7.04 (m, 4 H, Ar-H), 7.11-7.14 (m, 3 H, Ar-H), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

NOE-1D entre H-2/H-5 (0.14%); H-5/H-2 (0.43%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz)-HSQC δ 21.5 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 34.1 (CH_2), 66.5 (C-5), 70.2 (C-2), 127.6 (2 C), 127.9 (2 C), 128.2 (2 C), 128.4, 128.5 (2 C), 129.4 (2 C), 130.0 (2 C), 133.6, 135.6, 136.4, 138.0 (C-4), 144.5, 144.6, 144.8. IR (película): 3032, 2924, 1597, 1456, 1356, 1323, 1162, 1091, 1030, 812, 756 cm^{-1} . MS (ES): 546 $[\text{M}+1]^+$, 505 $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}_2\text{O}-\text{Br}]^+$ (100%).

3.6.10. Síntesis de (+)-(2*S*,5*R*)-2-fenil-5-yodometil-1,3-bis(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol, **80a**.



Sobre una disolución de **65a** (5.0 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv), PPh_3 (11 mg, 0.04 mmol, 4.0 equiv) e imidazol (3 mg, 0.04 mmol, 4.0 equiv) en tolueno anhidro (0.5 mL), se añadió I_2 (8 mg, 0.03 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL/mmol) y se agitó durante 10 min. Se diluyó con EtOAc (10 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2×10 mL/mmol) y se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración, evaporación del disolvente y purificación del crudo en columna (10-40% EtOAc:Hex) condujo al producto **80a** (3.2 mg, 54%) como un aceite incoloro.



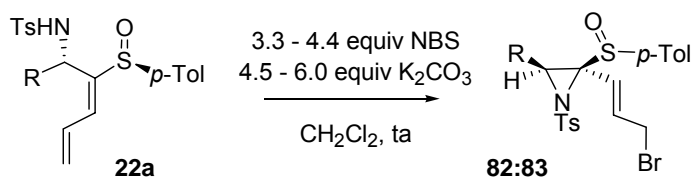
A partir del dihidropirrol **69a** (4 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (5 mg, 0.02 mmol, 2.0 equiv), siguiendo un procedimiento análogo al descrito en 3.6.9, y tras cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -5% EtOAc: CH_2Cl_2), se obtuvo el producto **80a** (2 mg, 46%) junto con otra fracción correspondiente a **81** (0.9 mg, 21%).

Datos de **80a**: R_f 0.13 (20% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +28.1$ ($c = 0.21$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.26 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.76 (dd, 1 H, $J = 10.0, 7.4$ Hz, CH_2), 3.95 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.4$ Hz, CH_2), 4.83 (ddt, 1 H, $J = 7.4, 5.4, 2.4$ Hz, H-5), 5.67 (dd, 1 H, $J = 5.4, 1.2$ Hz, H-2), 6.70 (d, 2 H, $J = 6.6$ Hz, Ar-H), 6.83-6.88 (m, 7 H, 6 Ar-H + H-4), 7.03 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.08 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). Datos de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 10.4 (CH_2), 21.4 (Me *p*-Tol), 21.6 (Me *p*-Tol), 66.0 (C-5), 70.8 (C-2),

121.7, 126.5 (2 C), 128.0 (4 C), 128.2 (2 C), 128.4 (2 C), 129.0 (4 C), 129.4 (2 C), 129.6 (2 C), 139.6. IR (película): 3077, 2923, 1735, 1596, 1456, 1326, 1156, 1088, 811, 759, 698 cm^{-1} . MS (ES): 616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 594 $[\text{M}+1]^+$.

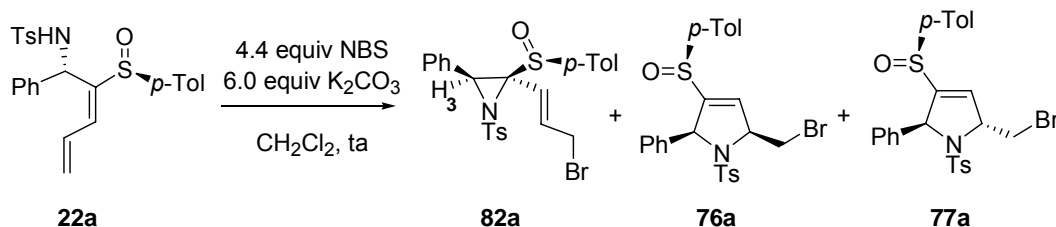
Datos de [(2*R*,5*S*)-1,4-bis(*p*-tolilsulfonil)-5-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-il]metil 3-clorobenzoato, **81**: R_f 0.18 (CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.21 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.28 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.72 (m, 1 H, H-2), 5.05 (m, 2 H, CH_2), 5.70 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 6.80 (m, 2 H, Ar-H), 6.91 (m, 6 H, Ar-H), 7.06 (m, 4 H, Ar-H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.40 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.56 (m, 1 H, Ar-H), 7.82-7.99 (m, 2 H, Ar-H). MS (ES): 468 $[\text{M}+1-m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_2]^+$ (100%), 622 $[\text{M}+1]^+$.

3.6.11. Procedimiento general para la síntesis de aziridinas.



Sobre una disolución de **22a** en CH_2Cl_2 (7 mL/mmol) protegida de la luz, se añadieron 4.5-6.0 equiv de K_2CO_3 sólido y 3.3-4.4 equiv de NBS a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta desaparición de **22a** seguido por CCF. Se hidrolizó con una disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (20 mL/mmol), se extrajo con CH_2Cl_2 (3×15 mL/mmol) y se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol). Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna empleando los eluyentes adecuados.

3.6.11.1. Síntesis de (-)-(2*R*,3*S*)-2-[(1*E*)-3-bromo-1-propen-1-il]-3-fenil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfonil]-1-(*p*-tolilsulfonil)aziridina, **82a**.

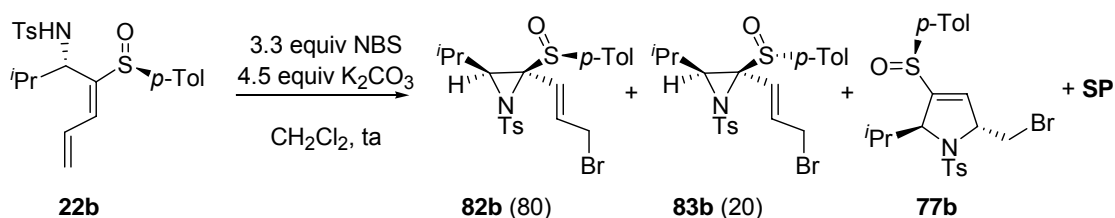


A partir de la sulfonamida **22a** (31 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (56 mg, 0.41 mmol, 6.0 equiv) y NBS (56 mg, 0.30 mmol, 4.4 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación cromatográfica (10-50% EtOAc:Hex), se obtuvo la aziridina **82a** (20 mg, 55%) como un único diastereómero y fracciones minoritarias de **76a** (3 mg, 8%) y **77a** (4 mg, 11%).

Datos de **82a**: R_f 0.31 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} -27.1$ ($c = 0.7$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-Irradiaciones selectivas δ 2.30 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.43 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.93 (m, 2 H, CH_2Br), 4.36 (s, 1 H, H-3), 5.88 (ddd, 1 H, $J = 15.2, 8.6, 6.6$ Hz, H-2'), 6.32 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-

1'), 6.67 (dd, 2 H, $J = 6.6, 1.7$ Hz, Ar-H), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.25 (m, 2 H, Ar-H), 7.34 (m, 5 H, Ar-H), 7.91 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-3/H-1' (0.8%); H-3/H-2' (2.6%); H-2'/H-3 (2.3%); H-1'/H-3 (0.5%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 21.4 (Me *p*-Tol), 21.7 (Me *p*-Tol), 30.2 (CH_2), 50.1 (C-3), 71.2 (C-2), 120.0, 125.3 (2 C), 127.9 (3 C), 128.6 (2 C), 129.1, 129.4 (2 C), 129.8 (2 C), 130.4, 136.0, 136.1, 137.3 (2 C), 142.4, 145.0. IR (película): 3030, 2923, 1596, 1492, 1452, 1402, 1331, 1163, 1089, 1032, 811, 755, 700, 666 cm^{-1} . MS (ES): 1083 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 531 $[\text{M}+1]^+$.

3.6.11.2. Síntesis de (2*R*,3*S*)-{2-[(1*E*)-3-bromo-1-propen-1-il]-3-isopropil-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfonil]-1-(*p*-tolilsulfonil)}aziridina, **82b**, y (2*R*,3*S*)-{2-[(1*E*)-3-bromo-1-propen-1-il]-3-isopropil-2-[(*R*)-*p*-tolilsulfonil]-1-(*p*-tolilsulfonil)}aziridina, **83b**.



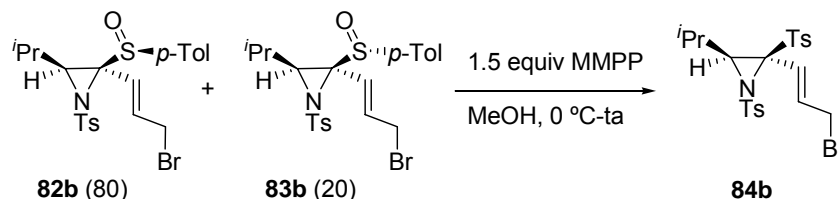
A partir de la sulfonamida **22b** (23 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (36 mg, 0.25 mmol, 4.5 equiv) y NBS (33 mg, 0.18 mmol, 3.3 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación cromatográfica (10-50% EtOAc:Hex), se obtuvo una fracción mezcla de isómeros 80:20 de **21d:22d** como un aceite incoloro (14 mg, 51%), junto con pequeñas fracciones de **22b** (3 mg, 13%) y **77b** (1 mg, 4%). Posterior purificación de **82b/83b** (2-10% EtOAc: CH_2Cl_2) permitió aislar fracciones de los productos inestables **82b** (10 mg, 37%) y **83b** (2 mg, 7%).

Datos de **82b**: R_f 0.42 (5% EtOAc: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)-COSY δ 0.71 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 1.03 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me *i*Pr), 2.24 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.41 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.44 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.90 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-3), 3.82 (dd, 1 H, $J = 10.5, 8.5$ Hz, CH_2Br), 3.90 (dd, 1 H, $J = 10.5, 6.1$ Hz, CH_2Br), 5.84 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-1'), 5.98 (ddd, 1 H, $J = 14.9, 8.8, 6.1$ Hz, H-2'), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.86 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-1'/ CH_2 (2.6%); H-1'/H-3 (0.6%); H-2'/ CH_2 (2.7%); H-2'/H-3 (1.8%); H-3/H-1'+H-2' (1.5%). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 19.9, 21.0, 21.6, 21.7, 25.3, 30.0, 57.9, 68.9, 124.0, 125.4, 126.6 (2 C), 128.3 (2 C), 129.6 (2 C), 129.7 (2 C), 135.9, 137.0, 143.0, 144.8. MS (ES): 1015 $[\text{2M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 527 $[\text{M}+\text{MeOH}]^+$.

Datos parciales de **83b**: R_f 0.52 (5% EtOAc: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 0.79 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me *i*Pr), 1.16 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me *i*Pr), 2.10 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.42 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.45 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.92 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-3), 3.90 (ddd, 1 H, $J = 9.8, 8.1, 1.0$ Hz, CH_2Br), 3.98 (ddd, 1 H, $J = 10.8, 6.8, 1.2$ Hz, CH_2Br), 5.64 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz, H-1'), 6.13 (ddd, 1 H, $J = 14.9, 7.8, 6.8$ Hz, H-2'), 7.28 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.32 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-3/H-1' (0.61%);

H-3/H-2' (0.85%); H-3/CH ⁱPr (0.52%); H-3/Me ⁱPr (1.16 ppm) (1.7%); H-3/Me ⁱPr (0.79 ppm) (1.6%); H-1'/H-3 (0.14%); H-1'/CH₂ (1.6%); H-2'/H-3 (1.2%); H-2'/CH₂ (1.9%).

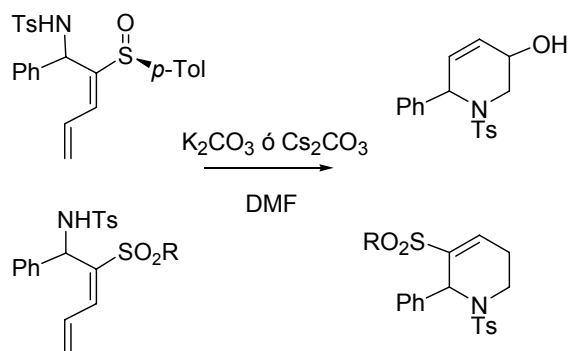
3.6.12. Síntesis de (–)-(2*R*,3*S*)-{2-[(1*E*)-3-bromo-1-propen-1-il]-3-isopropil-1,2-bis(*p*-tolilsulfonyl)aziridina, **84b**.



Sobre una disolución fría (0 °C) de una mezcla 79:21 de aziridinas **82b**:**83b** (6.0 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (5 mL/mmol) se añadió MMPP (11 mg, 0.018 mmol, 1.5 equiv) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Se siguió por CCF hasta desaparición del producto de partida (1 h), se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (0.3 mL/mmol) y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación del crudo por cromatografía en columna (10-40% EtOAc:Hex) permitió obtener **84b** como un aceite incoloro (3.4 mg, 65%).

Datos de **84b**: R_f 0.20 (20% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ –43.2 (c = 0.34). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)-COSY δ 0.68 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me ⁱPr), 1.12 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me ⁱPr), 2.44 (m, 1 H, CH ⁱPr), 2.45 (s, 6 H, Me *p*-Tol), 2.92 (d, 1 H, J = 10.3 Hz, H-3), 3.88 (m, 2 H, CH₂Br), 5.79 (d, 1 H, J = 15.2 Hz, H-1'), 6.21 (ddd, 1 H, J = 15.2, 8.1, 7.1 Hz, H-2'), 7.34 (t, 4 H, J = 7.7 Hz, Ar-H), 7.76 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H), 7.81 (dt, 2 H, J = 8.6, 1.9 Hz, Ar-H). NOE-1D entre H-1'/H-3 (0.25%); H-1'/CH₂ (2.3%); H-2'/CH₂ (2%); H-2'/H-3 (2%). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 19.8, 21.1, 21.7 (2 C), 26.0, 29.8 (CH₂), 59.1 (C-3), 67.6, 123.3, 125.6, 128.3 (4 C), 129.7 (4 C), 137.7 (2 C), 145.2, 145.6. IR (película): 2967, 2926, 1597, 1332, 1163, 1082, 965, 814, 745, 708, 677 cm^{–1}. MS (ES): 1047 [2M+2+Na]⁺, 512 [M+1]⁺.

3.6.13. Procedimiento general de síntesis de tetrahidropiridinas.



3.6.13.1. A: Sobre una disolución de sulfonamida **22/23** en DMF:H₂O 10:1 (10 mL/mmol) en un kimble (vial con tapón de rosca), se añadieron 4.0 equiv de K₂CO₃, se borboteó argon a la mezcla durante 5 minutos y se selló. La reacción se agitó a 50 °C y se siguió por CCF hasta completarse (volviendo a borbotear argon durante 5 minutos cada vez que se abría el vial). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar la tetrahidropiridina **86**, que se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de eluyentes.

3.6.13.2. B: Sobre una disolución de sulfonamida **22/23** en DMF anhidra (10 mL/mmol) en un kimble (vial con tapón de rosca), se añadieron 2.0-3.0 equiv de Cs₂CO₃, se borboteó argon a la mezcla durante 5 minutos y se selló. La reacción se agitó a 60-70 °C y se siguió por CCF hasta completarse (volviendo a borbotear argon durante 5 minutos cada vez que se abría el vial). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar la tetrahidropiridina **86**, que se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de eluyentes.

3.6.13.3. C: Sobre una disolución de sulfonamida **22/23** en DMF anhidra (10 mL/mmol) en un kimble (vial con tapón de rosca), se añadieron 2.0-3.0 equiv de Cs₂CO₃, se borboteó argon a la mezcla durante 5 minutos y se selló. La reacción se agitó a 60-70 °C y se siguió por CCF hasta completarse (volviendo a borbotear argon durante 5 minutos cada vez que se abría el vial). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar la tetrahidropiridina **86**, que se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de eluyentes.

3.6.13.4. D: Sobre una disolución de sulfonamida **22/23** en DMF:H₂O 10:1 (10 mL/mmol) en un kimble (vial con tapón de rosca), se añadieron 2.0 equiv de K₂CO₃ y 2.0 equiv de DABCO, se borboteó argon a la mezcla durante 5 minutos y se selló. La reacción se agitó a 60 °C y se siguió por CCF hasta completarse (volviendo a borbotear argon durante 5 minutos cada vez que se abría el vial). Se atemperó y se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), se lavó con H₂O (10 mL/mmol) y disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

3.6.13.5. E: Sobre una disolución de sulfonamida **22/23** en tolueno (10 mL/mmol) en un kimble (vial con tapón de rosca), se añadieron 4.0 equiv de DABCO, se borboteó argon a la mezcla durante 5 minutos y se selló. La reacción se agitó a 70 °C y se siguió por CCF hasta completarse (volviendo a borbotear argon durante 5 minutos cada vez que se abría el vial). Se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (10 mL/mmol) y H₂O (10 mL/mmol) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL/mmol), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

3.6.13.6. Síntesis de (–)-(3*R*,6*S*)-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-piridinol, **86a-trans** y (3*S*,6*S*)-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-piridinol, **87a-cis**.

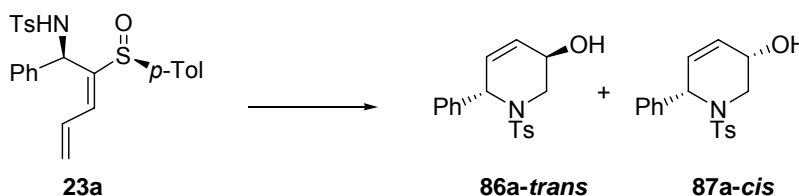


Tabla 3.6, entrada 1.

A partir de la sulfonamida **23a** (36 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (44 mg, 0.32 mmol, 4.0 equiv) y una disolución 10:1 de DMF:H₂O (1.5 mL) siguiendo el procedimiento general A (4 d), se obtuvo un crudo de reacción que se purificó en columna (30-80% Et₂O:Hex) para obtener **86a-trans** como un aceite incoloro (17 mg, 64%).

Tabla 3.6, entrada 2.

A partir de la sulfonamida **23a** (17 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (25 mg, 0.07 mmol, 2.0 equiv) y DMF anhidra (0.4 mL) siguiendo el procedimiento general B (2 d), se obtuvo un crudo de reacción que se purificó en columna (30-80% Et₂O:Hex) para obtener **86a-trans:87a-cis** en relación 96:4 como un aceite incoloro (5 mg, 40%).

Datos de **86a-trans**: *R*_f 0.30 (15% Et₂O:CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ –227.4 (*c* = 0.7). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.40 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, OH), 3.21 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 3.4 Hz, H-2_{ax}), 3.67 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 0.8 Hz, H-2_{ec}), 3.99 (dt, 1 H, *J* = 10.5, 3.3 Hz, H-3), 5.65 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz, H-6), 6.08 (ddd, 1 H, *J* = 10.4, 4.0, 0.5 Hz, H-5), 6.15 (ddt, 1 H, *J* = 10.2, 4.7, 1.2 Hz, H-4), 7.18 (dd, 2 H, *J* = 8.5, 0.6 Hz, *p*-Tol), 7.27 (m, 5 H, Ph), 7.59 (dd, 2 H, *J* = 8.2, 1.9 Hz, *p*-Tol). NOE-1D entre H-2_{ax}/Ph (1.13 %); H-2_{ax}/H-3 (3.07 %); H-3/(H-4+H-5) (1.06 %); H-6/(H-4+H-5) (1.79 %); H-3/Ph (0.15%). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.5, 46.2, 55.1, 62.0, 127.6 (2 C), 127.9, 128.2 (3 C), 128.5 (2 C), 129.5 (2 C), 130.1, 136.4, 137.2, 143.6. IR (película): 3496, 3061, 3032, 2920, 2867, 1597, 1491, 1454, 1333, 1158, 1067, 1005, 814, 700, 671 cm^{–1}. MS (ES): 681 [2M+Na]⁺ (100%), 352 [M+Na]⁺, 330 [M+1]⁺. HPLC: Daicel Chiralcel OD, ⁱPrOH:Hex 15%, 0.75 mL/min, *t*_{Rminor} = 16.7 min, *t*_{Rmayor} = 19.3 min, 95.2% ee.

Datos parciales de **87a-cis** sacados de la mezcla: *R*_f 0.17 (40% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.84 (dd, 1 H, *J* = 13.7, 9.8 Hz, H-2_{ax}), 3.89 (dd, 1 H, *J* = 13.7, 6.1 Hz, H-2_{ec}), 4.08 (ddd, 1 H, *J* = 10.0, 7.3, 3.4 Hz, H-3), 5.87 (m, 2 H, H-6).

3.6.13.7. Síntesis de (3*R*,6*S*) o (3*S*,6*R*)-6-fenil-1-(*p*-tolilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinil-*p*-tolilsulfenato, *ent*-89a, (6*R*) o (6*S*)-6-fenil-5-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 90a, (3*R*,6*R*)-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-piridinol, *ent*-86a, (3*R*,6*R*)-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-(*p*-tolilsulfonil)-3-piridinol, *ent*-87a, y 6-fenil-3-piridinol, 91.¹⁹⁰

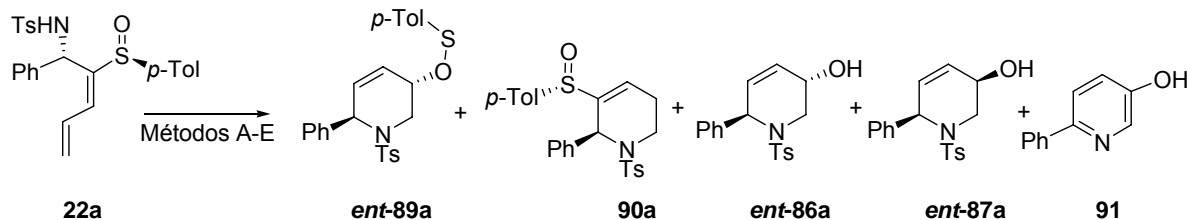


Tabla 3.7, entrada 1.

A partir de la sulfonamida **22a** (55 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (71 mg, 0.51 mmol, 4.0 equiv) y DMF:H₂O 10:1 (2.3 mL) siguiendo el procedimiento general A (4 d), y tras purificación en columna (2-10% Et₂O:CH₂Cl₂) se obtuvieron **90a** (10 mg, 17%) y **ent-86a:ent-87a** en relación 92:8 (10 mg, 24%) como aceites incoloros.¹⁹¹

Tabla 3.7, entrada 2.

A partir de la sulfonamida **22a** (51 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (63 mg, 0.45 mmol, 4.0 equiv) y DMF:H₂O 10:1 (1.2 mL) siguiendo el procedimiento general A (12 d), y tras purificación en columna (20-80% Et₂O:Hex) se obtuvieron **90a** (4 mg, 7%) y **ent-86a:ent-87a** en relación 79:21 (16 mg, 43%) como aceites incoloros.

Tabla 3.7, entrada 3.

A partir de la sulfonamida **22a** (44 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (95 mg, 0.29 mmol, 3.0 equiv) y DMF anhidra (1 mL), siguiendo el procedimiento general B (1 d) y tras purificación en columna (20-60% Et₂O:Hex) se obtuvieron **ent-86a:ent-87a** en relación 95:5 (12 mg, 38%) y producto aromatizado **91** (2 mg, 12%) como aceites incoloros.

Tabla 3.7, entrada 4.

A partir de la sulfonamida **22a** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (43 mg, 0.13 mmol, 3.0 equiv) y DMF:H₂O 10:1 (0.4 mL) siguiendo el procedimiento general C (2 d), y tras purificación en columna (20-60% EtOAc:Hex) se obtuvieron **ent-86a:ent-87a** en relación 70:30 (10 mg, 62%),

¹⁹⁰ Como se ha explicado a lo largo del capítulo, **22a** en este proceso epimeriza para dar **ent-86a** junto con **86a**, enantiómeros y por tanto indistinguibles por RMN en este punto. La relación enantiomérica de la mezcla se establece tras derivatización de la misma con ácido (+)-(*S*)-metoxi fenil acético (ver Tabla 3.8 y apartado 3.6.14).

¹⁹¹ Se muestra el rendimiento global para la fracción mezcla de **ent-86a:ent-87a**, difíciles de separar por cromatografía.

aceite incoloro).

Tabla 3.7, entrada 5.

A partir de la sulfonamida **22a** (44 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (27 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv), DABCO (22 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv) y DMF:H₂O 10:1 (1 mL) siguiendo el procedimiento general D (6 d), se obtuvo un crudo mezcla de **89a:90a:ent-86a:ent-87a** en relación 16:22:43:19, que no llegó a purificarse.

Tabla 3.7, entrada 6.

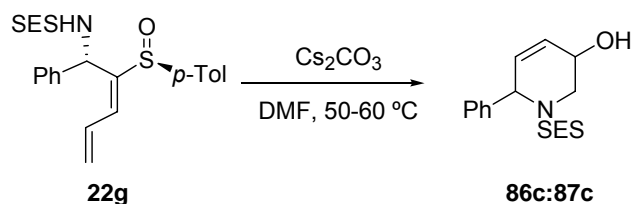
A partir de la sulfonamida **22a** (28 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), DABCO (28 mg, 0.2 mmol, 4.0 equiv) y tolueno (0.6 mL) siguiendo el procedimiento general E (5 d), se obtuvo un crudo mezcla de **90a:ent-86a:ent-87a** en relación 43:17:40, que no llegó a purificarse.

Datos parciales de **ent-89a** (asignación tentativa): *R_f* 0.62 (40% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.30 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.45 (dd, 3 H, *J* = 4.1, 1.5 Hz, CH₂ + H-6), 5.33 (dt, 1 H, *J* = 9.3, 4.4 Hz, H-5), 5.60 (ddt, 1 H, *J* = 9.3, 5.5, 1.5 Hz, H-4), 6.06 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, H-3), 7.15 (dd, 4 H, *J* = 8.5, 0.6 Hz, Ar-H), 7.52 (dd, 4 H, *J* = 8.7 Hz, Ar-H).

Datos parciales de **90a**: *R_f* 0.15 (40% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.86-2.00 (m, 1 H, H-3), 2.12-2.24 (m, 1 H, H-3), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.44 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.05 (ddd, 1 H, *J* = 15.1, 11.9, 4.4 Hz, H-2), 3.73 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 5.5 Hz, H-2), 5.23 (s a, 1 H, H-6), 6.78 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, H-4), 7.07 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, Ar-H), 7.23-7.33 (m, 9 H, Ar-H). Datos parciales de ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.6, 23.9, 36.9, 49.0, 54.6, 125.3 (2 C), 126.8 (2 C), 127.5, 128.6, 128.8 (2 C), 128.9 (2 C), 129.6 (3 C), 130.1 (2 C), 136.9, 137.5, 138.8, 143.3 (2 C).

Los datos correspondientes a **ent-86a** y **ent-87** son idénticos a **86a** y **87a** detallados en el apartado anterior y los de **91** se corresponden con los previamente descritos.¹⁹²

3.6.13.8. Síntesis de (3*R*,6*S*) o (3*S*,6*R*)-6-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etil]sulfonil]-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinol, **86c-trans, y (3*R*,6*R*) o (3*S*,6*S*)-6-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etil]sulfonil]-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinol, **87c-cis**.**



A partir de la sulfonamida **22g** (16 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (45 mg, 0.14 mmol,

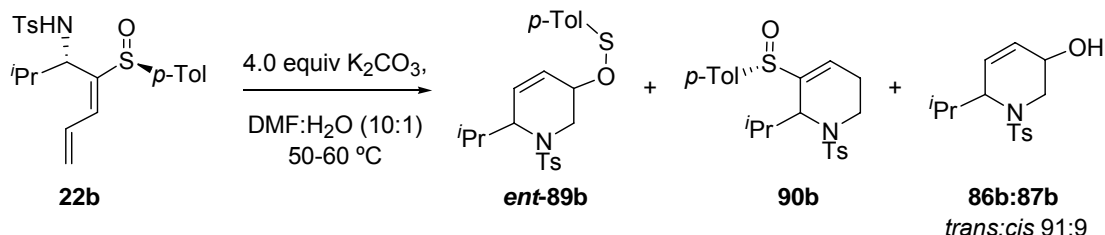
¹⁹² Kurita, J.; Iwata, K.; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3166-3174.

4.0 equiv) y DMF (0.4 mL) siguiendo el procedimiento general (2.5 d), se obtuvo un crudo de reacción que se purificó en columna (20-90% EtOAc:Hex) para obtener una mezcla 74:26 **86c-trans:87c-cis** inseparable por cromatografía (5 mg, 42%, aceite incoloro).

Datos parciales de **86c-trans** sacados de la mezcla: R_f 0.32 (40% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.36 (dd, 1 H, $J = 14.4, 2.8$ Hz, H-2ax), 3.80 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz, H-2ec), 4.11 (s a, 1 H, H-3), 5.46 (dd, 1 H, $J = 4.4, 1.9$ Hz, H-6).

Datos parciales de **87c-cis** sacados de la mezcla: R_f 0.32 (40% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.99 (dd, 1 H, $J = 12.9, 9.5$ Hz, H-2ax), 3.94 (dd, 1 H, $J = 12.7, 6.1$ Hz, H-2ec), 4.45 (m, 1 H, H-3), 5.34 (m, 1 H, H-6).

3.6.13.9. Síntesis de (3*R*,6*R*) o (3*S*,6*S*)-*p*-tolilsulfenato de [6-isopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro]3-piridinilo, *ent*-89b, 6-isopropil-5-[(*S*)-*p*-tolilsulfenil]-1-(*p*-tolilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 90b, (3*R*,6*R*) o (3*S*,6*S*)-6-isopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinol, 86b-*trans*, y (3*R*,6*S*) o (3*S*,6*R*)-6-isopropil-1-(*p*-tolilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinol, 87b-*cis*.



A partir de la sulfonamida **22b** (32 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (42 mg, 0.31 mmol, 4.0 equiv) y una disolución 10:1 de DMF:H₂O (1.4 mL) siguiendo el procedimiento general (9 d), se obtuvo un crudo de reacción que se purificó en columna (30-80% Et₂O:Hex) para obtener *ent*-**89b** (4 mg, 12%, aceite incoloro), **90b** (4 mg, 12%, aceite incoloro) y **86b:87b** como mezcla 91:9 *trans:cis* (6 mg, 26%, aceite incoloro).

Datos parciales de *ent*-**89b** (asignación tentativa): R_f 0.62 (80% Et₂O:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.14 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 2.30 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.18 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 4.22 (dd, 3 H, $J = 4.1, 1.5$ Hz, CH₂ + H-6), 5.22 (dt, 1 H, $J = 9.0, 4.1$ Hz, H-5), 5.46 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 5.4, 1.2$ Hz, H-4), 5.63 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-3), 7.08 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.15 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.36 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

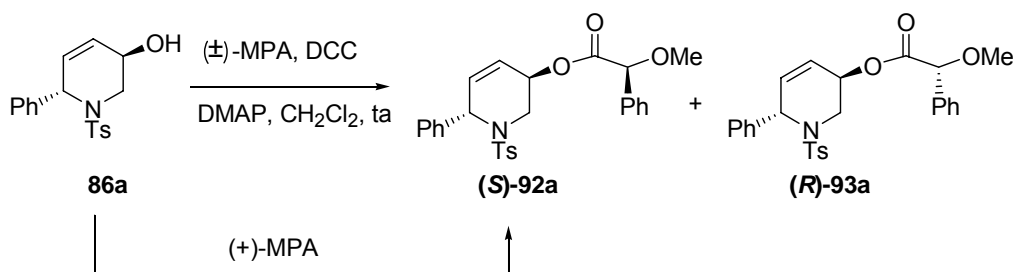
Datos parciales de **90b**: R_f 0.15 (80% Et₂O:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.94 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.45-1.54 (m, 1 H, CH₂), 1.97 (m, 1 H, CH₂), 2.07 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.47 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.20 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 11.5, 5.1$ Hz, CH₂), 3.86 (dd, 1 H, $J = 15.4, 6.8$ Hz, CH₂), 3.97 (m, 1 H, H-2), 6.59 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-

4), 7.06 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.12 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

Datos parciales de **86b-trans** sacados de la mezcla: R_f 0.23 (80% Et₂O:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.93 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.84 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.32 (dd, 1 H, $J = 15.6, 3.7$ Hz, H-2ax), 3.76 (dd, 1 H, $J = 15.6$ Hz, H-2ec), 3.83 (dt, 1 H, $J = 10.5, 4.3$ Hz, H-3), 4.12 (dd, 1 H, $J = 7.6, 4.1$ Hz, H-6), 5.89 (dd, 1 H, $J = 10.5, 4.9$ Hz, H-5), 6.05 (dd, 1 H, $J = 10.5, 4.4$ Hz, H-4), 7.28 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

Datos parciales de **87b-cis** sacados de la mezcla: R_f 0.23 (80% Et₂O:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.84 (dd, 1 H, $J = 14.1, 9.8$ Hz, H-2ax), 4.00 (m, 1 H, H-2ec).

3.6.14. Procedimiento general para la síntesis de ésteres metoxifenilacéticos.



Sobre una disolución de alcohol en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL/mmol), se añadió ácido metoxifenilacético (MPA), DCC y DMAP catalítico. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se siguió por CCF hasta completarse. La mezcla se filtró por gel de sílice (3 mg/mmol) empleando CH₂Cl₂ (2 × 10 mL/mmol) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó en columna para obtener las fracciones puras de los correspondientes ésteres.

3.6.14.1. Síntesis de (–)-(2*S*)-metoxifenilacetato de [(3*R*,6*S*)-6-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1-*p*-tolilsulfonil]-3-piridilo, (*S*)-92a.

A partir del alcohol **86a** (7 mg, 0.021 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (4 mg, 0.022 mmol, 1.05 equiv), DCC (4 mg, 0.021 mmol, 1.0 equiv) y DMAP catalítico, siguiendo el procedimiento general (14 h) y tras purificación cromatográfica (5-30% EtOAc:Hex), se obtuvo el éster enantiopuro (*S*)-**92a** como un aceite incoloro (6 mg, 60%).

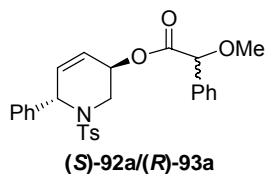
Datos de (*S*)-**92a**: R_f 0.31 (30% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} -184.4$ ($c = 0.48$). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz)-COSY δ 2.35 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.34 (dd, 1 H, $J = 15.3, 3.0$ Hz, H-2ax), 3.44 (s, 3 H, OMe), 4.08 (d, 1 H, $J = 15.3$ Hz, H-2ec), 4.66 (s, 1 H, CHOMe), 5.16 (td, 1 H, $J = 3.3, 0.9$ Hz, H-3), 5.50 (dd, 1 H, $J = 4.6, 2.0$ Hz, H-6), 5.82 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 4.6, 1.3$ Hz, H-4), 6.10 (ddd, 1 H, $J = 10.2,$

4.6, 0.7 Hz, H-5), 7.13-7.18 (m, 4 H, Ar-H), 7.21-7.25 (m, 3 H, Ar-H), 7.31-7.41 (m, 5 H, Ar-H), 7.52 (dt, 2 H, $J = 8.4, 1.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.5, 43.4, 55.9, 57.6, 64.6, 82.0, 122.6, 127.1 (2 C), 127.4 (2 C), 128.1 (2 C), 128.2, 128.6 (4 C), 129.3 (2 C), 133.4, 136.1, 136.8, 137.7, 142.9 (2 C), 170.5 (C=O). IR (película): 3026, 2926, 1746, 1597, 1491, 1454, 1339, 1273, 1157, 999, 697, 664 cm^{-1} . MS (ES): 500 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

3.6.14.2. Síntesis de (\pm) -(*SR*)-metoxifenilacetato de [(3*R*,6*S*)-6-fenil-1,2,3,6-tetrahydro-1-*p*-tolilsulfonil]-3-piridilo, **92a/93a**.

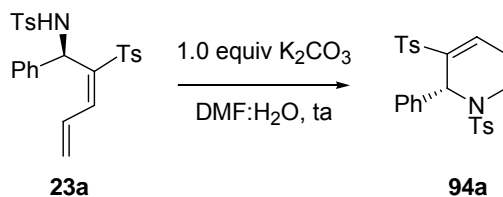
A partir del alcohol **86a** (8 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv), (\pm) -MPA (5 mg, 0.026 mmol, 1.05 equiv), DCC (5 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv) y DMAP catalítico, siguiendo el procedimiento general (24 h) y tras purificación en columna (5-30% EtOAc:Hex), se obtuvo una fracción 50:50 de ésteres

92a:93a como un aceite incoloro (9 mg, 78%).



Datos de la mezcla 50:50 (*S*)-**92a**:(*R*)-**93a**: R_f 0.11 (CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)-COSY δ 2.35 (s, 6 H, Me *p*-Tol + Me' *p*-Tol), 3.31 (dd, 1 H, $J = 12.0, 3.1$ Hz, H-2'*ax*), 3.35 (dd, 1 H, $J = 12.0, 3.1$ Hz, H-2*ax*), 3.39 (s, 3 H, OMe'), 3.44 (s, 3 H, OMe), 3.91 (d, 1 H, $J = 15.6$ Hz, H-2'*ec*), 4.08 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz, H-2*ec*), 4.60 (s, 1 H, CHOMe'), 4.66 (s, 1 H, CHOMe), 5.09 (td, 1 H, $J = 3.5, 1.6$ Hz, H-3'), 5.16 (m, 1 H, H-3), 5.48 (d, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-6'), 5.50 (dd, 1 H, $J = 4.3, 2.0$ Hz, H-6), 5.82 (dddd, 1 H, $J = 10.1, 5.1, 3.1, 1.9$ Hz, H-4), 6.08-6.16 (m, 3 H, H-4' + H-5 + H-5'), 7.13-7.20 (m, 6 H, Ar-H), 7.20-7.26 (m, 8 H, Ar-H), 7.29-7.44 (m, 10 H, Ar-H), 7.52 (d, 4 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H). MS (ES): 500 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

3.6.15. Síntesis de $(-)$ -(6*R*)-[6-fenil-1,2,3,6-tetrahydro-1,5-bis(*p*-tolilsulfonil)]piridina, **94a**.

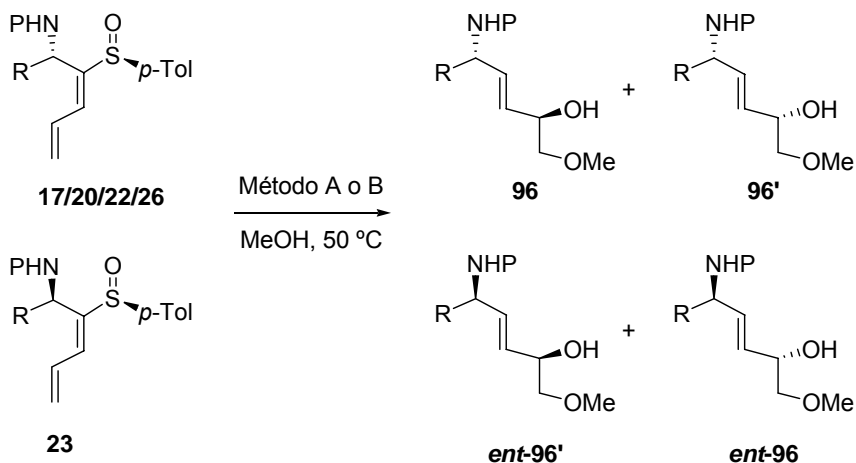


A partir de la sulfonamida **23a** (8 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (3 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el procedimiento general A (3.6.13) (1 d), se obtuvo **94a** tras purificación en columna (10-40% EtOAc:Hex) como un aceite incoloro (8 mg, 99%).

Datos de **94a**: R_f 0.14 (30% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} -50.7$ ($c = 0.45$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.03-2.29 (m, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.99 (ddd, 1 H, $J = 15.2, 11.2, 5.5$ Hz, H-2), 3.70 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.7, 0.9$ Hz, H-2), 5.93 (s, 1 H, H-6), 6.98-7.16 (m, 8 H, 7 Ar-H + H-4), 7.19 (m, 2 H, Ar-H), 7.39 (dt, 2 H, $J = 8.4, 1.8$ Hz, Ar-H), 7.54 (dt, 2 H, $J = 8.3, 1.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.5, 21.6, 24.1, 35.7, 55.1, 127.1 (2 C), 127.9, 128.2 (2 C), 128.3 (2 C), 128.7 (2 C), 129.4 (2 C), 129.7 (2 C), 136.2, 136.5, 137.3, 138.4, 139.9, 143.6, 144.3. IR (película): 3026, 2920, 1594, 1491, 1452, 1320, 1302, 1161, 1147, 1082, 811, 755, 697,

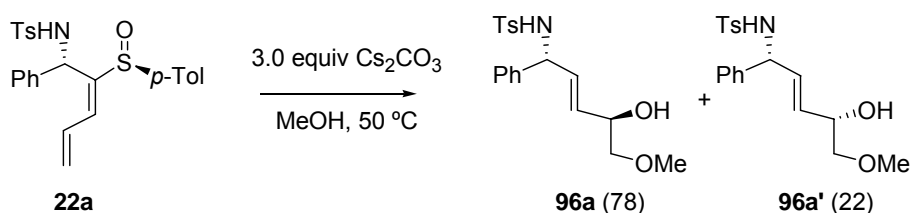
676 cm^{-1} . MS (ES): 490 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 468 $[\text{M}+1]^+$.

3.6.16. Procedimiento general para la síntesis de 1,4-aminoalcoholes.



Sobre una disolución de 1.0 equiv de **17-26** en metanol, se añadieron 3.0 equiv de Cs_2CO_3 o K_2CO_3 y se borboteó argón durante 10 min. La mezcla se agitó a 50 °C y se siguió por CCF hasta completarse. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna empleando la mezcla adecuada de eluyentes.

3.6.16.1. Síntesis de *N*-[(1*R*,2*E*,4*R*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, **96a**, y *N*-[(1*R*,2*E*,4*S*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, **96a'**.

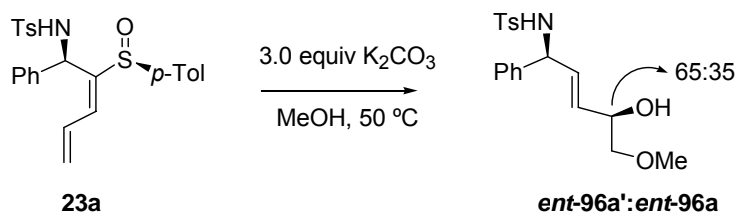


A partir de la sulfonamida **22a** (40 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) y Cs_2CO_3 (87 mg, 0.27 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación en columna (30-80% EtOAc:Hex), se obtuvo una mezcla 78:22 de alcoholes **96a:96a'** inseparables por cromatografía como un aceite incoloro (28 mg, 88%). Posterior cristalización de dicha fracción (1:2 EtOAc:Hex) condujo a una mezcla diastereoméricamente enriquecida de alcoholes **96a:96a'** en relación 87:13.

Datos de la mezcla **96a/96a'**: R_f 0.17 (30% EtOAc: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ +24.6 (c = 0.39). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 1.62 (s, 2 H, OH, 2 isom), 2.38 (s, 6 H, Me *p*-Tol, 2 isom), 3.09 (dd, 2 H, J = 9.5, 8.1 Hz, CH_2 , 2 isom), 3.28 (dd, 2 H, J = 9.5, 3.3 Hz, CH_2 , 2 isom), 3.34 (s, 6 H, OMe, 2 isom), 4.19-4.22 (m, 2 H, H-4, 2 isom), 4.81 (d, 2 H, J = 7.0 Hz, NH, 2 isom), 4.93 (dd, 2 H, J = 6.5 Hz, H-1, 2 isom), 5.48 (ddd, 1 H, J = 15.4, 5.6, 1.5 Hz, H-3 **96a'**), 5.51 (ddd, 1 H, J = 15.4,

5.6, 1.5 Hz, H-3 **96a**), 5.81 (ddd, 2 H, $J = 15.4, 6.1, 1.5$ Hz, H-2, 2 isom), 7.03-7.10 (m, 4 H, Ar-H, 2 isom), 7.18-7.22 (m, 10 H, Ar-H, 2 isom), 7.61 (dt, 4 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H, 2 isom). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 21.5 (2 C, Me *p*-Tol, 2 isom), 58.9 (2 C), 59.0 (2 C), 70.2 (2 C, C-4, 2 isom), 76.1 (2 C, C-5, 2 isom), 127.0 (4 C), 127.2 (4 C), 127.8 (2 C), 128.7 (4 C), 129.4 (4 C), 130.9 (2 C), 131.2 (2 C), 137.7 (2 C), 139.4 (2 C), 143.2 (2 C). IR (KBr): 3272, 2925, 1598, 1453, 1326, 1158, 1092, 969, 814, 752 cm^{-1} . MS (ES): 384 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

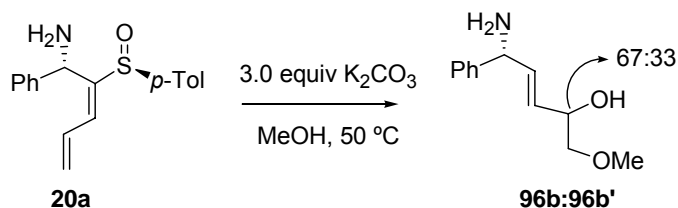
3.6.16.2. Síntesis de *N*[(1*S*,2*E*,4*R*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, *ent*-**96a'**, y *N*[(1*S*,2*E*,4*S*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, *ent*-**96a**.



A partir de la sulfonamida **23a** (30 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 d) y tras purificación en columna (5-30% EtOAc: CH_2Cl_2), se obtuvo una mezcla 65:35 de alcoholes ***ent*-96a':*ent*-96a** como un aceite incoloro (10 mg, 42%).

Los datos de ^1H RMN de ***ent*-96a'** y ***ent*-96a** son idénticos a **96a'** y **96**, detallados en el apartado anterior.

3.6.16.3. Síntesis de (3*E*,5*SR*)-5-amino-5-fenil-1-metoxi-3-penten-2-ol, **96b:96b'**.

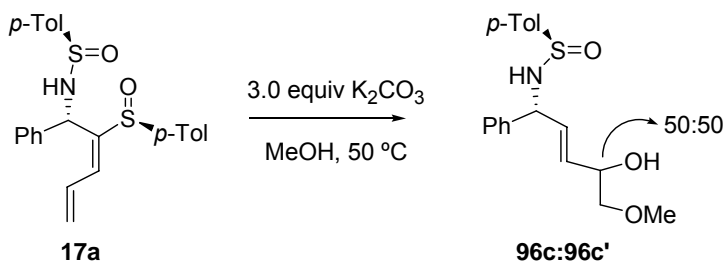


A partir de la amina **20a** (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 h) y tras purificación cromatográfica (CH_2Cl_2 -30% EtOH: CH_2Cl_2), se obtuvo una mezcla 67:33 de alcoholes **96b:96b'** como un aceite incoloro (7 mg, 50%).

Datos de la mezcla de isómeros **96b:96b'**: R_f 0.32 (30% EtOH: CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 1.97 (s a, 6 H, $\text{NH}_2 + \text{OH}$, 2 isom), 3.26 (dd, 1 H, $J = 9.8, 4.6$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.28 (dd, 1 H, $J = 9.8, 4.6$ Hz, H-1, CH_2 , 1 isom), 3.36 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 3.37 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 3.40 (dd, 1 H, $J = 10.0, 3.2$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.42 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.2$ Hz, CH_2 , 1 isom), 4.31 (m, 2 H, H-2, 2 isom), 4.52 (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, H-5, 1 isom), 4.53 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-5, 1 isom), 5.65 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 5.4, 1.5$ Hz, H-3, 1 isom), 5.66 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.1, 1.5$ Hz, H-3, 1 isom), 5.96 (ddd, 2 H, $J = 15.4, 6.1, 1.2$ Hz, H-4, 2 isom), 7.23 (m, 2 H, Ar-H, 2 isom), 7.31 (m, 8

H, Ar-H, 2 isom). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 57.2, 57.3, 59.0 (2 C), 70.6, 70.7, 76.4 (2 C), 126.6 (3 C), 127.2 (3 C), 127.7 (2 C), 127.8, 128.6 (3 C), 136.5, 136.6, 144.1, 144.2. IR (película): 3351, 2890, 1601, 1452, 1194, 1124, 1070, 969, 701 cm^{-1} . MS (ES): 230 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 191 $[\text{M}+1-\text{OH}]^+$.

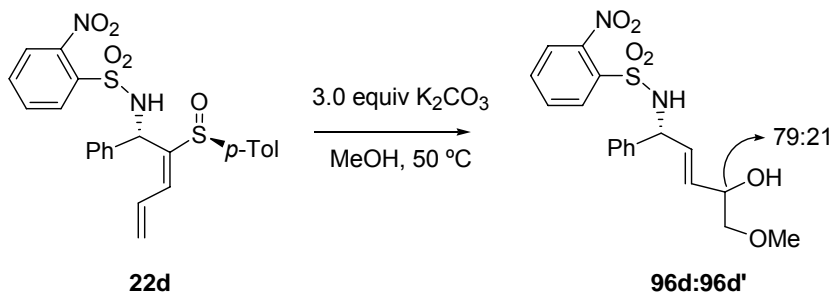
3.6.16.4. Síntesis de (R)-N-[(1R,2E,4RS)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]p-tolilsulfonamida, 96c:96c'.



A partir de la sulfonamida **17a** (19 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (18 mg, 0.13 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (14 h) y tras purificación cromatográfica (40-90% EtOAc:Hex), se obtuvo una mezcla 50:50 de alcoholes **96c:96c'** como un aceite incoloro (6 mg, 40%).

Datos para la mezcla de isómeros **96c:96c'**: R_f 0.08 (80% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.36 (s, 6 H, Me *p*-Tol, 2 isom), 2.44 (s a, 2 H, OH, 2 isom), 3.27 (dd, 1 H, $J = 9.0, 8.2$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.29 (dd, 1 H, $J = 9.8, 8.2$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.37 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 3.38 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 3.44 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.1$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.46 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.1$ Hz, CH_2 , 1 isom), 4.22 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, NH, 1 isom), 4.23 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, NH, 1 isom), 4.37 (m, 2 H, H-4, 2 isom), 5.01 (dd, 2 H, $J = 7.4, 3.9$ Hz, H-1), 5.79 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 5.8, 1.1$ Hz, H-3, 1 isom), 5.80 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 5.8, 1.1$ Hz, H-3, 1 isom), 6.03 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 5.8, 1.2$ Hz, H-2, 1 isom), 6.05 (ddd, 1 H, $J = 15.2, 5.8, 1.1$ Hz, H-2, 1 isom), 7.19-7.28 (m, 14 H, Ar-H, 2 isom), 7.56 (dt, 4 H, $J = 8.2, 1.7$ Hz, Ar-H, 2 isom). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.3 (2 C), 58.9 (2 C), 59.0 (2 C), 70.4 (2 C), 76.2 (2 C), 125.5 (2 C), 125.5 (2 C), 127.2 (4 C), 127.8 (2 C), 128.7 (4 C), 129.4 (4 C), 131.6, 131.8, 132.2, 132.3, 140.8, 140.9, 141.4 (2 C), 141.5, 141.6. IR (película): 3369, 2923, 2890, 1492, 1452, 1087, 1057, 812 cm^{-1} . MS (ES): 368 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 346 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

3.6.16.5. Síntesis de N-[(1R,2E,4RS)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-2-nitrofenilsulfonamida, 96d:96d'.

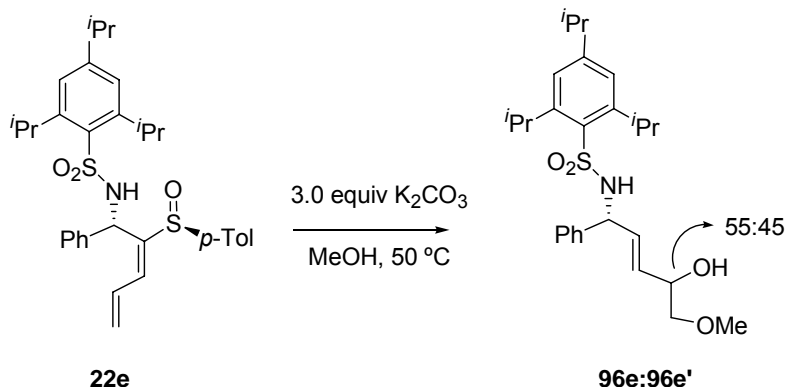


A partir de la sulfonamida **22d** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (17 mg, 0.12 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 d) y tras purificación cromatográfica (40-90% EtOAc:Hex), se obtuvo una mezcla 79:21 de alcoholes **96d:96d'** como un aceite incoloro (10 mg, 60%).

Datos del isómero mayoritario sacados de la mezcla: R_f 0.29 (80% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +92.2$ ($c = 0.82$). 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.33 (s a, 1 H, OH), 3.14 (dd, 1 H, $J = 9.5, 7.8$ Hz, CH_2), 3.33 (dd, 1 H, $J = 10.0, 3.4$ Hz, CH_2), 3.34 (s, 3 H, OMe), 4.23 (s a, 1 H, H-4), 5.17 (dd, 1 H, $J = 8.6, 5.9$ Hz, H-1), 5.56 (dd, 1 H, $J = 15.4, 5.4, 1.5$ Hz), 5.84 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NH), 5.90 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.6, 1.5$ Hz), 7.07-7.13 (m, 5 H, Ar-H), 7.47 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.2$ Hz, Ar-H), 7.56 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.2$ Hz, Ar-H), 7.73 (td, 1 H, $J = 8.1, 1.2$ Hz, Ar-H), 7.77 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 59.0, 59.9, 70.1, 76.1, 125.0, 127.1 (2 C), 128.0, 128.6 (2 C), 130.6, 130.9, 131.6, 132.6, 133.0, 134.7, 138.5, 147.4. IR (película): 3350, 2925, 1539, 1339, 1166, 1125, 742, 700 cm^{-1} . MS (ES): 415 $[M+Na]^+$ (100%).

Datos parciales de **96d'** sacados de la mezcla: 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) idéntico a **96d**, excepto δ 3.14 (dd, 1 H, $J = 9.5, 8.0$ Hz, CH_2), 3.34 (s, 3 H, OMe), 5.55 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.4, 1.5$ Hz, H-3).

3.6.16.6. Síntesis de *N*-[(1*R*,2*E*,4*RS*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-2,4,6-triisopropilfenilsulfonamida, **96e:96e'**.

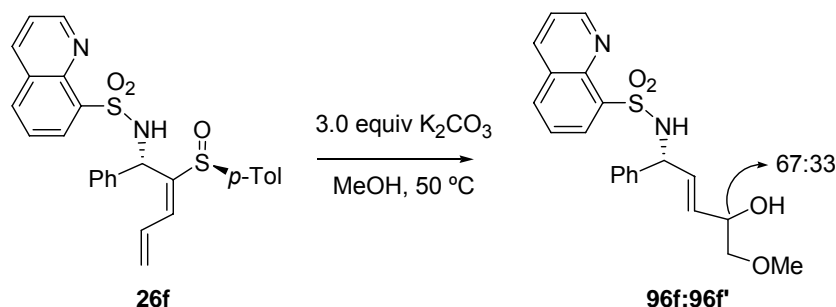


A partir de la sulfonamida **22e** (18 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (13 mg, 0.10 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación cromatográfica (40-90% EtOAc:Hex), se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **96e:96e'** como un aceite incoloro (8 mg, 53%).

Datos de la mezcla de isómeros **96e:96e'**: R_f 0.16 (40% EtOAc:Hex). 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz)-COSY δ 1.12 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, Me iPr , 2 isom), 1.13 (d, 6 H, $J = 7.1$ Hz, Me iPr , 2 isom), 1.20 (d, 12 H, $J = 6.6$ Hz, Me iPr , 2 isom), 1.23 (d, 12 H, $J = 6.8$ Hz, Me iPr , 2 isom), 2.18 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, OH, 1 isom), 2.22 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, OH, 1 isom), 2.87 (m, 2 H, CH iPr , 2 isom), 3.12 (dd, 1 H, $J = 9.8, 4.6$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.14 (dd, 1 H, $J = 9.8, 4.6$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.29 (dd, 1 H, $J = 9.5, 3.4$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.30 (dd, 1 H, $J = 9.5, 3.2$ Hz, CH_2 , 1 isom), 3.33 (s, 3 H, OMe, 1

isom), 3.34 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 4.01 (m, 4 H, CH ⁱPr, 2 isom), 4.23 (m, 2 H, H-4, 2 isom), 4.65 (d, 2 H, $J = 6.6$ Hz, NH, 2 isom), 4.98 (dd, 2 H, $J = 10.0, 6.1$ Hz, H-1, 2 isom), 5.54 (dd, 1 H, $J = 15.4, 5.4, 1.2$ Hz, H-3, 1 isom), 5.60 (dd, 1 H, $J = 15.4, 5.6, 1.5$ Hz, H-3, 1 isom), 5.84 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 4.6, 1.5$ Hz, H-2, 1 isom), 5.85 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 4.1, 1.5$ Hz, H-2, 1 isom), 7.01 (m, 2 H, Ar-H, 2 isom), 7.04 (m, 2 H, Ar-H, 2 isom), 7.07 (s, 2 H, Ar-H, 1 isom), 7.08 (s, 2 H, Ar-H, 1 isom), 7.17 (m, 6 H, Ar-H, 2 isom). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 23.6 (4 C, Me ⁱPr, 2 isom), 24.6 (4 C, Me ⁱPr, 2 isom), 24.9 (4 C, Me ⁱPr, 2 isom), 29.8 (4 C, CH ⁱPr, 2 isom), 34.1 (2 C, CH ⁱPr, 2 isom), 58.7 (C-1, 1 isom), 58.9 (C-1, 1 isom), 59.0 (2 C, OMe, 2 isom), 70.2 (2 C, C-4, 2 isom), 76.1 (2 C, C-5, 2 isom), 123.6 (4 C), 127.1 (2 C), 127.9 (2 C), 128.7 (8 C), 130.8, 130.1, 130.9, 131.4, 131.5, 133.7, 149.9 (4 C), 152.7 (2 C). IR (película): 3306, 2959, 1600, 1454, 1320, 1151, 1105, 1060 cm⁻¹. MS (ES): 496 [M+Na]⁺ (100%).

3.6.16.7. Síntesis de *N*[(1*R*,2*E*,4*RS*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]-8-quinolilsulfonamida, **96f:96f'**.

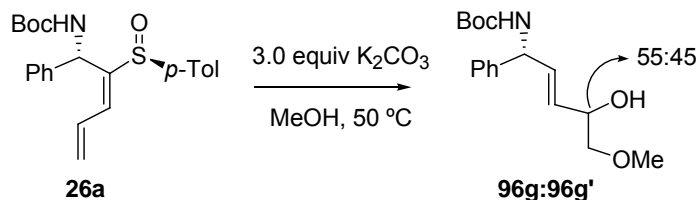


A partir de la sulfonamida **26f** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y K₂CO₃ (17 mg, 0.12 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 d) y tras purificación cromatográfica (30-80% EtOAc:CH₂Cl₂), se obtuvo una mezcla 67:33 de alcoholes **96f:96f'** como un aceite incoloro (9 mg, 55%).

Datos de la mezcla de isómeros **96f:96f'**: R_f 0.19 (50% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 3.01 (dd, 1 H, $J = 9.5, 8.3$ Hz, CH₂ mayor), 3.02 (dd, 1 H, $J = 9.8, 8.3$ Hz, CH₂ minor), 3.16 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.2$ Hz, CH₂ minor), 3.23 (dd, 1 H, $J = 9.5, 3.2$ Hz, CH₂ mayor), 3.31 (s, 3 H, OMe minor), 3.32 (s, 3 H, OMe mayor), 4.06 (s a, 1 H, H-4 minor), 4.12 (s a, 1 H, H-4 mayor), 4.99 (dd, 2 H, $J = 8.8, 5.4$ Hz, H-1, 2 isom), 5.55 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.1, 1.2$ Hz, H-3 minor), 5.63 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.1, 1.0$ Hz, H-3 mayor), 5.69 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.4, 1.2$ Hz, H-2 minor), 5.70 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.4, 1.0$ Hz, H-2 mayor), 6.66 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NH minor), 6.67 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NH mayor), 6.86 (m, 10 H, Ar-H, 2 isom), 7.44 (dd, 2 H, $J = 8.3, 4.4$ Hz, Ar-H, 2 isom), 7.53 (dd, 2 H, $J = 8.1, 7.6$ Hz, Ar-H, 2 isom), 7.90 (dd, 2 H, $J = 8.3, 1.5$ Hz, Ar-H, 2 isom), 8.12 (dd, 1 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H mayor), 8.13 (dd, 1 H, $J = 8.3, 1.7$ Hz, Ar-H minor), 8.27 (dd, 2 H, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Ar-H, 2 isom), 8.87 (m, 2 H, Ar-H, 2 isom). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 58.9 (2 C), 59.6, 59.7, 70.1 (2 C), 76.1 (2 C), 121.9 (2 C), 125.4 (2 C), 126.8 (4 C), 127.4 (2 C), 127.7 (4 C), 127.8 (2 C), 128.5,

130.3 (2 C), 130.5 (3 C), 130.8, 131.1 (2 C), 132.9 (2 C), 136.7 (2 C), 137.1, 138.6, 142.9, 150.8 (2 C). IR (película): 3270, 2926, 1566, 1494, 1329, 1165, 1145, 834, 791, 756, 701 cm^{-1} . MS (ES): 399 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

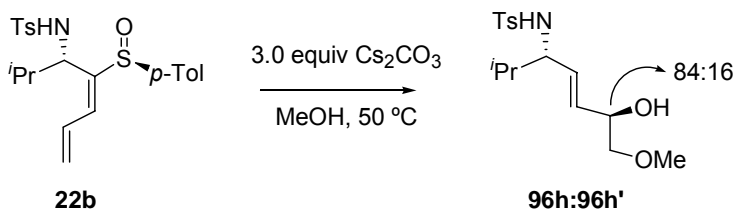
3.6.16.8. Síntesis de carbamato de [(1*R*,2*E*,4*RS*)-1-fenil-4-hidroxi-5-metoxi-2-penten-1-il]terc-butilo, **96g:96g'**.



A partir del carbamato **26a** (17 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (18 mg, 0.13 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2.5 d) y tras purificación cromatográfica (30-70% EtOAc:Hex), se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **96g:96g'** como un aceite incoloro (7 mg, 53%).

Datos para la mezcla de isómeros **96g:96g'**: R_f 0.15 (50% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 1.41 (s, 18 H, ^tBu , 2 isom), 2.33 (d, 1 H, J = 3.1 Hz, OH, 1 isom), 2.36 (d, 1 H, J = 3.1 Hz, OH, 1 isom), 3.26 (dd, 1 H, J = 9.7, 0.7 Hz, CH_2 , 1 isom), 3.28 (dd, 1 H, J = 9.7, 0.9 Hz, CH_2 , 1 isom), 3.37 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 3.38 (s, 3 H, OMe, 1 isom), 3.42 (dd, 1 H, J = 9.7, 1.6 Hz, CH_2 , 1 isom), 3.43 (dd, 1 H, J = 9.7, 1.6 Hz, CH_2 , 1 isom), 4.34 (s a, 2 H, H-4, 2 isom), 4.82 (s a, 2 H, NH, 2 isom), 5.27 (s a, 2 H, H-1, 2 isom), 5.60 (ddd, 1 H, J = 15.4, 4.1, 1.5 Hz, H-3, 1 isom), 5.62 (ddd, 1 H, J = 15.5, 4.4, 1.5 Hz, H-3, 1 isom), 5.94 (dd, 2 H, J = 15.4, 5.5 Hz, H-2, 2 isom), 7.26 (m, 6 H, Ar-H, 2 isom), 7.32 (m, 4 H, Ar-H, 2 isom). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 28.3 (6 C, ^tBu , 2 isom), 55.9 (2 C, C-1, 2 isom), 59.0 (2 C, OMe, 2 isom), 70.4 (2 C, C-4, 2 isom), 76.3 (2 C, C-5, 2 isom), 79.7 (2 C, ^tBu , 2 isom), 126.9 (2 C), 127.5 (2 C), 128.7 (4 C), 129.3, 129.6 (2 C, C-3, 2 isom), 132.2 (2 C, C-2, 2 isom), 132.4, 141.0 (2 C), 154.9 (2 C, C=O). IR (película): 3338, 2978, 2930, 1694, 1495, 1366, 1248, 1169, 1125, 1017, 969, 700 cm^{-1} . MS (ES): 330 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

3.6.16.9. Síntesis de *N*-[(1*S*,2*E*,4*R*)-4-hidroxi-1-isopropil-5-metoxi-2-penten-1-il]*p*-tolilsulfonamida, **96h**, y *N*-[(1*S*,2*E*,4*S*)-4-hidroxi-1-isopropil-5-metoxi-2-penten-1-il]*p*-tolilsulfonamida, **96h'**.



A partir de la sulfonamida **22b** (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) y Cs_2CO_3 (47 mg, 0.14 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (8 d) y tras purificación cromatográfica (30-80%

EtOAc:Hex), se obtuvo una mezcla 84:16 de alcoholes **96h**:**96h'** como un aceite incoloro (12 mg, 76%).

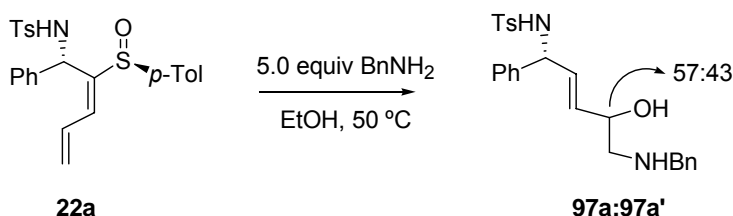
Datos para el isómero mayoritario **96h** sacados de la mezcla: R_f 0.28 (80% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ -6.1 ($c = 0.46$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 0.82 (t, 6 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 1.72 (m, 2 H, CH ^iPr + OH), 2.40 (s, 3 H, Me p -Tol), 2.95 (dd, 1 H, $J = 9.5, 8.2$ Hz, H-5), 3.15 (dd, 1 H, $J = 9.8, 3.3$ Hz, H-5'), 3.33 (s, 3 H, OMe), 3.60 (q, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 4.09 (m, 1 H, H-4), 4.44 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NH), 5.26 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 5.6, 1.2$ Hz, H-3), 5.46 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 7.1, 1.2$ Hz, H-2), 7.26 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)-HSQC δ 18.1, 18.3, 21.5, 32.8, 59.0, 60.7, 70.2, 76.2, 127.3 (2 C), 129.5 (2 C), 129.9, 130.7, 138.3, 143.1. IR (película): 3279, 2962, 2927, 1598, 1450, 1324, 1160, 1093, 1043, 813 cm^{-1} . MS (ES): 350 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos parciales de **96h'** sacados de la mezcla: R_f 0.28 (80% EtOAc:Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) idéntico a **96h**, excepto δ 0.83 (t, 6 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 2.99 (dd, 1 H, $J = 9.5, 8.3$ Hz, H-5), 3.14 (dd, 1 H, $J = 9.5, 3.2$ Hz, H-5'), 4.07 (m, 1 H, H-4), 4.43 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NH), 5.25 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 5.6, 1.0$ Hz, H-3), 5.45 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 7.1, 1.5$ Hz, H-2).

3.6.17. Procedimiento general de síntesis de diamino alcoholes 97.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sulfonamida en etanol, se añadieron 3.0 equiv de bencilamina, se borboteó argón durante 10 min y se agitó a 50 °C. Posteriormente se siguió por CCF hasta completarse. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice.

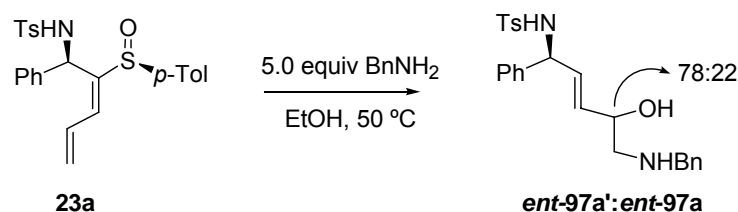
3.6.17.1. Síntesis de *N*-[(1*R*,2*E*)-5-bencilamino-1-fenil-4-hidroxi-2-penten-1-il]-*p*-tolilsulfonamida, **97a**.



A partir de 1.0 equiv de sulfonamida **22a** (20 mg, 0.04 mmol) y bencilamina (0.024 mL, 0.22 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (28 h), se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 -10% EtOH: CH_2Cl_2) para dar una mezcla 57:43 de alcoholes **97a**:**97a'** (18 mg, 94%) como un aceite incoloro.

Los datos de **97a** y **97a'** son idénticos a **ent-97a** y **ent-97a'**, cuyos datos se describen en el siguiente apartado.

3.6.17.2. Síntesis de *N*-[(1*S*,2*E*)-5-bencilamino-1-fenil-4-hidroxi-2-penten-1-il]*p*-tolilsulfonamida, *ent*-**97a**.

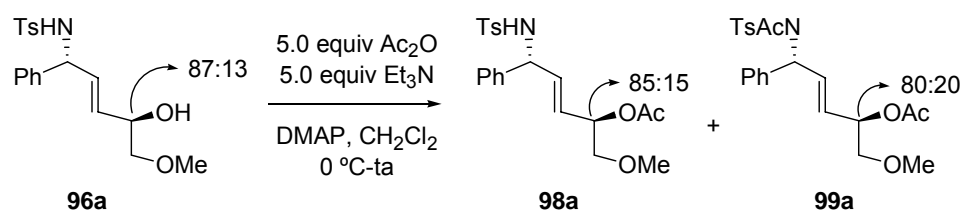


A partir de 1.0 equiv de sulfonamida **23a** (21 mg, 0.05 mmol) y bencilamina (0.025 mL, 0.23 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 d), se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 -10% $\text{EtOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar una mezcla 78:22 de alcoholes *ent*-**97a'**:*ent*-**97a** (15 mg, 73%) como un aceite incoloro.

Datos de *ent*-**97a'** sacados de la mezcla: R_f 0.25 (10% $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$). ^1H RMN (500 MHz) δ 2.10 (s a, 2H, NH + OH), 2.35 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.45 (ddd, 1 H, $J = 12.2, 8.1, 5.1$ Hz, CH_2), 2.64 (dd, 1 H, $J = 12.0, 3.7$ Hz, CH_2), 3.73 (dd, 1 H, $J = 13.2, 2.7$ Hz, CH_2Ph), 3.78 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz, CH_2Ph), 4.09 (m, 1 H, H-4), 4.89 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-1), 5.49 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.1, 1.5$ Hz, H-3), 5.80 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.3, 1.5$ Hz, H-2), 7.07 (m, 2 H, Ar-H), 7.13-7.18 (m, 5 H, Ar-H), 7.24-7.34 (m, 5 H, Ar-H), 7.56-7.60 (m, 2 H, Ar-H). ^{13}C RMN (125 MHz), HSQC δ 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 53.3 (CH_2 -Bn), 53.7 (C-5), 59.0 (C-1), 69.1 (C-4), 127.0 (2 C), 127.2 (2 C), 127.4, 127.8, 128.2 (2 C), 128.5 (2 C), 128.6 (2 C), 129.4 (2 C), 130.4 (C-2), 130.5, 133.0 (C-3), 137.5, 139.3, 143.2. IR (película): 3279, 3083, 3061, 2925, 2851, 1599, 1494, 1454, 1326, 1303, 1287, 1268, 1158, 1093, 1051, 972, 932, 814, 736, 700, 667 cm^{-1} . MS (ES): 459 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 437 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

Datos parciales de *ent*-**97a** sacados de la mezcla: ^1H RMN (500 MHz) idéntico a *ent*-**97a'**, excepto δ 5.51 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.3, 1.5$ Hz, H-3), 5.81 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.4, 1.5$ Hz, H-2).

3.6.18. Síntesis de (-)-(1*R*,2*E*,4*R*)-acetato de 4-fenil-1-metoximetil-4-(*p*-tolilsulfonilamino)-2-buten-1-ilo, **98a** y (+)-(1*R*,2*E*,4*R*)-acetato de 4-[acetil(*p*-tolilsulfonilamino)]-4-fenil-1-metoximetil-2-buten-1-ilo, **99a**.



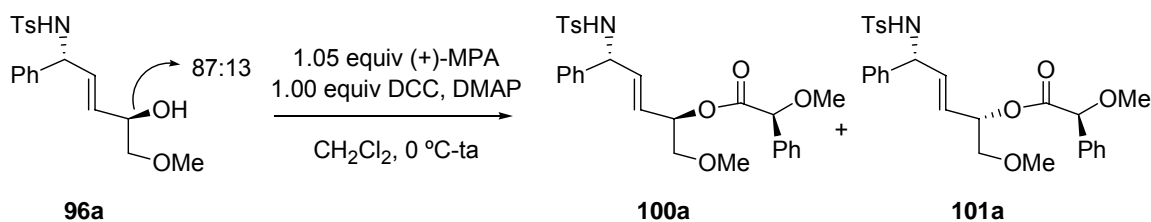
Sobre una disolución de alcohol **96a** (7 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol), se añadieron Et_3N (0.014 mL, 0.10 mmol, 5.0 equiv), Ac_2O (0.009 mL, 0.10 mmol, 5.0 equiv) y DMAP catalítico. La mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente y se siguió por CCF hasta completarse (1.5 h). Se hidrolizó con NH_4Cl (15 mL/mmol) y H_2O (15 mL/mmol) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (10 mL/mmol), se

secaron sobre Na_2SO_4 , el crudo se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (20-80% Et_2O :Hex) condujo a una mezcla 85:15 de isómeros **98a** (4.2 mg, 52%) y a una mezcla 80:20 de isómeros **99a** (2.0 mg, 24%) como aceites incoloros.

Datos para el isómero mayoritario de **98a** sacados de la mezcla: R_f 0.36 (80% Et_2O :Hex). $[\alpha]_D^{20}$ -10.0 ($c = 0.19$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.04 (s, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.30 (dd, 1 H, $J = 10.7$, 3.9 Hz, CH_2), 3.31 (s, 3 H, OMe), 3.36 (dd, 1 H, $J = 10.7$, 6.6 Hz, CH_2), 4.76 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz, NH), 4.94 (dd, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-4), 5.34 (dt, 1 H, $J = 6.1$, 3.9 Hz, H-1), 5.52 (ddd, 1 H, $J = 15.6$, 6.1, 1.5 Hz, H-2), 5.78 (ddd, 1 H, $J = 15.4$, 5.9, 1.2 Hz, H-3), 7.04 (m, 2 H, Ar-H), 7.17-7.21 (m, 5 H, Ar-H), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.1, 21.5, 58.7, 59.1, 71.9, 73.6, 127.1 (2 C), 127.7 (2 C), 127.8, 127.9, 128.7 (2 C), 129.4 (2 C), 132.6, 137.7, 139.1, 143.3, 170.1 (C=O). IR (película): 3271, 3028, 2927, 1740, 1599, 1494, 1454, 1373, 1329, 1238, 1160, 1093, 1041, 968, 814, 757, 701 cm^{-1} . MS (ES): 426 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos para el isómero mayoritario de **99a** sacados de la mezcla: R_f 0.49 (80% Et_2O :Hex). $[\alpha]_D^{20}$ $+55.0$ ($c = 0.08$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 2.11 (s, 3 H, Me), 2.16 (s, 3 H, Me), 2.43 (s, 3 H, Me), 3.39 (s, 3 H, Me), 3.49 (dd, 1 H, $J = 10.7$, 4.2 Hz, CH_2), 3.54 (dd, 1 H, $J = 10.5$, 6.6 Hz, CH_2), 5.50 (dd, 1 H, $J = 10.8$, 5.6 Hz, H-1), 5.75 (dd, 1 H, $J = 15.6$, 6.4 Hz, H-2), 6.24 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H-4), 6.47 (ddd, 1 H, $J = 15.6$, 8.1, 1.0 Hz, H-3), 7.24-7.33 (m, 7 H, Ar-H), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). Datos parciales de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 21.4, 21.6, 26.0, 59.2, 62.5, 72.3, 73.8, 126.5 (2 C), 127.4, 128.0 (2 C), 128.5 (2 C), 129.8 (2 C), 129.9, 131.8, 138.9. IR (película): 2925, 2854, 1739, 1703, 1597, 1495, 1450, 1355, 1236, 1167, 1090, 1033, 939, 815, 757 cm^{-1} . MS (ES): 426 $[\text{M}+1+\text{Na}-\text{MeCO}]^+$ (100%).

3.6.19. Síntesis de (1*R*,2*E*,4*R*)-(2*S*)-metoxifenilacetato de 4-fenil-1-metoximetil-4-(*p*-tolilsulfonilamino)-2-buten-1-ilo, **100a**, y (1*S*,2*E*,4*R*)-(2*S*)-metoxifenilacetato de 4-fenil-1-metoximetil-4-(*p*-tolilsulfonilamino)-2-buten-1-ilo, **101a**.



A partir del alcohol **96a** (5 mg, 0.014 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (3 mg, 0.014 mmol, 1.05 equiv), DCC (3 mg, 0.014 mmol, 1.0 equiv) y DMAP catalítico, siguiendo el procedimiento estándar de síntesis de ésteres de MPA (3.6.14) (4d) y tras purificación cromatográfica (10-50% EtOAc :Hex) se obtuvieron los ésteres enantiopuros **100a** (1.9 mg, 27%) y **100b** (0.8 mg, 11%) como aceites incoloros.

Datos para el isómero mayoritario **100a**: R_f 0.14 (40% EtOAc :Hex). ^1H RMN (CDCl_3 , 500

MHz)-COSY δ 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.26 (dd, 1 H, J = 10.8, 3.8 Hz, CH₂), 3.29 (s, 3 H, OMe), 3.31 (dd, 1 H, J = 10.8, 7.1 Hz, CH₂), 3.38 (s, 3 H, OMe), 4.34 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, NH), 4.73 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, H-4), 4.78 (s, 1 H, CHOMe), 5.19 (ddd, 1 H, J = 15.6, 5.6, 0.7 Hz, H-3), 5.31 (ddd, 1 H, J = 15.4, 5.4, 1.2 Hz, H-2), 5.40 (m, 1 H, H-1), 6.81 (dd, 2 H, J = 6.3, 1.7 Hz, Ar-H), 7.15 (d, 5 H, J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.28 (dd, 3 H, J = 5.1, 1.9 Hz, Ar-H), 7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.51 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). MS (ES): 532 [M+Na]⁺ (100%).

Datos para el isómero minoritario **101a**: R_f 0.23 (40% EtOAc:Hex). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)-COSY δ 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.11 (s, 3 H, OMe), 3.20 (d, 1 H, J = 11.0, 4.1 Hz, CH₂), 3.24 (d, 1 H, J = 10.8, 6.8 Hz, CH₂), 3.37 (s, 3 H, OMe), 4.57 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, NH), 4.74 (s, 1 H, CHOMe), 4.89 (t, 1 H, J = 6.8 Hz, H-4), 5.36 (m, 1 H, H-1), 5.48 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.1, 1.5 Hz, H-2), 5.64 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.1, 1.2 Hz, H-3), 6.99 (m, 2 H, Ar-H), 7.18 (m, 5 H, Ar-H), 7.30 (m, 3 H, Ar-H), 7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.56 (dt, 2 H, J = 8.3, 1.7 Hz, Ar-H). MS (ES): 532 [M+Na]⁺.

**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE *N*-SULFINIL
DIAMINAS VECINALES ENANTIOPURAS COMO
LIGANDOS QUIRALES**

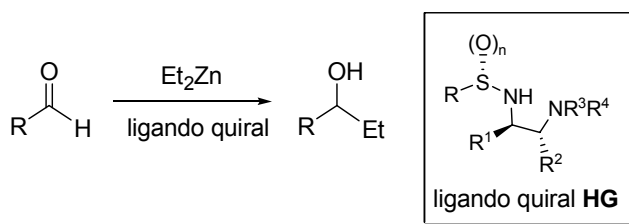
4.1. INTRODUCCIÓN.

La demanda creciente de productos quirales sintéticos por parte de industrias tan relevantes como la agroquímica, la de los aromas o la farmacéutica ha provocado un desarrollo extraordinario en las últimas décadas en la investigación aplicada a la preparación selectiva de moléculas quirales. En concreto, numerosos grupos de investigación han volcado sus esfuerzos al estudio de estrategias de síntesis enantioselectiva, ya que presentan claras ventajas frente a la diastereoselectiva o a la resolución de racematos, como son la eliminación de las etapas de anclaje y liberación de auxiliares quirales, la mayor eficiencia atómica en la preparación de un único enantiómero, etc. Dado que la síntesis de compuestos orgánicos depende en primera instancia de la formación de enlaces carbono-carbono, se ha estudiado de forma más intensa la formación de estereocentros carbonados, en un único paso y de forma enantioselectiva. Dentro de este campo, destaca por el gran número de investigaciones llevadas a cabo, la adición enantioselectiva de grupos alquilo a aldehídos y cetonas. Fue en 1984 cuando el grupo de N. Oguni¹⁹³ superó con éxito los problemas previos debidos al exceso de reactividad de los compuestos de organolitio y organomagnesio, demostrando que reactivos de organocinc se adicionaban de forma enantioselectiva a aldehídos en presencia de aminoalcoholes quirales. Desde entonces hasta nuestros días, se han realizado numerosos trabajos, entre otros, por grupos como el de Noyori, Ohno, Kobayashi, Seebach, Knochel, Chan, Nakai..., que han contribuido decisivamente a la comprensión de este proceso catalítico y a su aplicación a la síntesis de moléculas quirales.

Por todo esto, en las últimas décadas la adición enantioselectiva de dietilcinc sobre aldehídos se ha convertido en un proceso clásico para evaluar el potencial de ligandos quirales y dirigir el diseño de síntesis de derivados con mayor eficacia y control estereoquímico.¹⁹⁴

En este contexto, nos planteamos estudiar la capacidad como ligandos quirales de diaminas **HG**, sintetizadas a través de metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación. Este proyecto suponía el inicio de nuestro trabajo en el campo de la catálisis asimétrica y nuestros esfuerzos se han centrado en el diseño de ligandos activos en el proceso de alquilación enantioselectiva de aldehídos.

Esquema 4.1



¹⁹³ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823-2824.

¹⁹⁴ (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**; Chapter 5. (b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757-824.

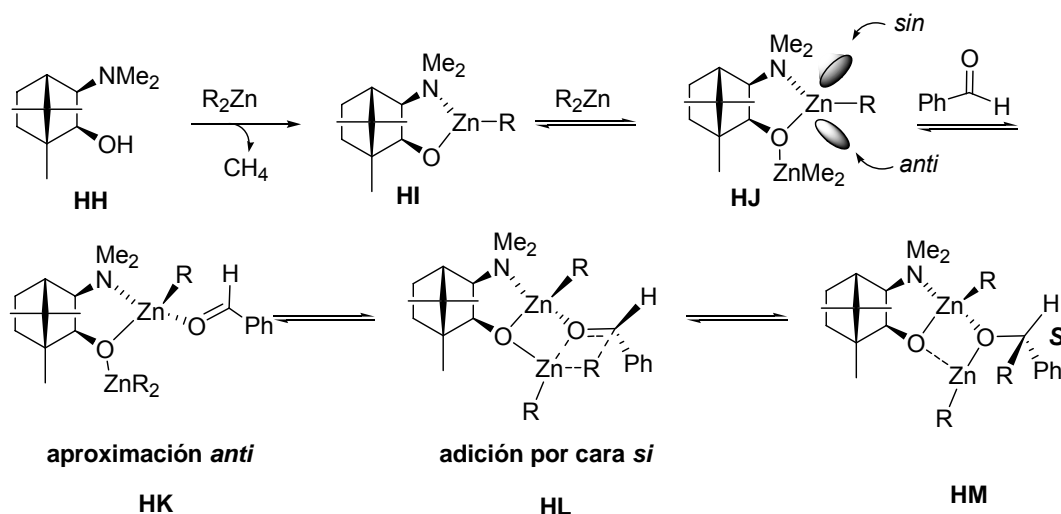
Dada la extensa aportación al campo de la catálisis asimétrica en los últimos 20 años, a continuación se hará una revisión breve de los estudios recientes más significativos orientados a la síntesis enantioselectiva de alcoholes secundarios mediada por catalizadores metálicos quirales (fundamentalmente de cinc y titanio) y posteriormente examinaremos las investigaciones previas presentes en la bibliografía referentes al empleo de ligandos que poseen un átomo de azufre quiral en su estructura. Por último, expondremos los resultados más destacados obtenidos en esta tesis en la aplicación de este tipo de estructuras **HG** como ligandos quirales.

4.2. ANTECEDENTES.

4.2.1. Adición de Et_2Zn sobre aldehídos catalizada por ligandos quirales.

El primer ligando quiral altamente enantioselectivo en la adición de dietilcinc a aldehídos fue descubierto en 1986 por Noyori y col.¹⁹⁵ Se observó que al emplear un 2% de (–)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol [(–)-DAIB, **HH**], en presencia de benzaldehído y dietilcinc en disolventes apolares era posible obtener (*S*)-1-fenilpropanol con un 98-99% de exceso enantiomérico. Estudios posteriores demostraron que este tipo de ligandos generan *in situ* un catalizador quiral bifuncional que, además de determinar el curso estereoquímico de la adición presenta un doble papel, por una parte actúa como ácido de Lewis activando el sustrato carbonílico y por otra como base de Lewis, activando el reactivo de organocinc. La sustitución de un grupo alquilo en R_2Zn por un sustituyente electronegativo aumenta el carácter aceptor del átomo de cinc y las propiedades donadoras del grupo alquilo R, acelerando la reactividad del organocinc.

Esquema 4.2

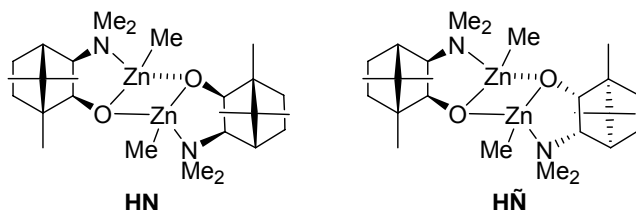


¹⁹⁵ (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072. (b) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597-1606.

Las investigaciones más extensas dirigidas al conocimiento del curso de la reacción se han llevado a cabo sobre este catalizador;¹⁹⁶ el mecanismo propuesto se muestra en el Esquema 4.2. En primer lugar, el ligando reacciona con una molécula de dialquilcinc para generar el complejo de cinc **HI**, especie inactiva que requiere un segundo equivalente de reactivo antes de incorporar benzaldehído (**HJ**). Esto ocurre en el intermedio **HK**, en el cual la aproximación de mínima energía es aquella en la que el benzaldehído se coordina al metal más ácido de Lewis, ocupando la vacante libre del átomo de cinc en disposición *anti* al resto de mayor volumen estérico del ligando quiral. Al mismo tiempo, se une al otro átomo de cinc, formando un estado de transición [5+4+4] (**HL**) en el que el grupo metilo migra hacia la cara *si* del aldehído para formar **HM** y generar en última instancia (*S*)-1-fenilpropanol (proceso catalítico).

Más adelante Oguni y col.¹⁹⁷ observaron que aminoalcoholes de baja pureza enantiomérica conducían a excesos enantioméricos similares al ligando puro. En particular el uso de DAIB parcialmente resuelto (20% ee) da lugar a productos de alquilación con más de 90% de exceso enantiomérico. Este fenómeno de amplificación quiral (efecto no lineal positivo)¹⁹⁸ se explicó mediante la formación de complejos diméricos **HN** y **HÑ** en equilibrio con el intermedio monomérico **HI** formado por el ligando y Et₂Zn (Figura 4.1).¹⁹⁹

Figura 4.1



La asociación de dos complejos **HI** forma homodímeros **HN**, mientras que la unión de **HI** con su enantiómero genera heterodímeros **HÑ**, que resultaron ser más estables (3.4 KJ/mol), con menor tendencia a disociarse y, por tanto, menos disponibles a intervenir en el proceso de alquilación.²⁰⁰ De esta manera el heterodímero más estable “consume” el enantiómero del ligando en menor proporción, quedando en el medio el enantiómero mayoritario “puro” responsable del efecto no lineal positivo. Posteriores investigaciones de Noyori confirmaron que la especie catalítica activa en este proceso era el complejo de cinc monomérico **HI**.²⁰¹

¹⁹⁶ Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133.

¹⁹⁷ (a) Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877-7878. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.

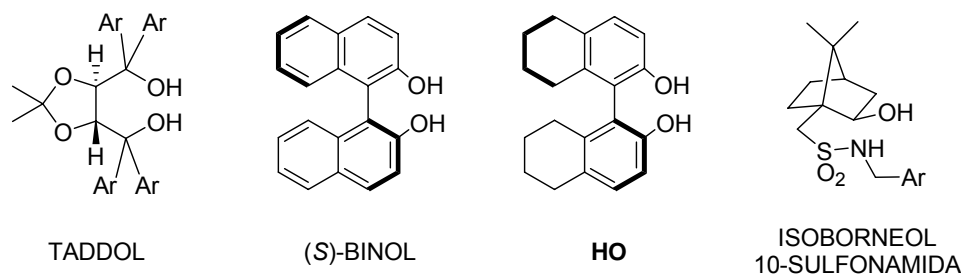
¹⁹⁸ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959.

¹⁹⁹ Kitamura, M.; Yamakawa, M.; Oka, H.; Suga, S.; Noyori, R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1171-1181.

²⁰⁰ Kitamura, M.; Suga, S.; Makoto, N.; Noyori, R.; Zhai, Z.-X.; Suga, H. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 12776-12781.

²⁰¹ Kitamura, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605-3614.

En este contexto, en la década de los 90, surgió la idea de incorporar otros metales que pudieran intervenir para formar quelatos estables, con mayor rigidez conformacional y potencial estereoselectivo. Entre los más estudiados se encuentran los reactivos de titanio, por presentar ventajas como su precio y disponibilidad, baja toxicidad, la posibilidad de ser modulados según la reactividad del ligando o su carácter inerte frente a procesos redox.²⁰² Dentro de los ligandos que forman catalizadores estables con titanio, destacan de forma significativa los derivados del TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol), dioles quirales procedentes del ácido tartárico, ligandos derivados del BINOL (1,1'-bis-2-naftol) y aminoalcoholes como las isoborneol sulfonamidas (Figura 4.2). Ya habían sido estudiadas con profundidad sus aplicaciones en otro tipo de procesos asimétricos cuando Seebach²⁰³ en el caso del TADDOL y Nakai y Chan de forma independiente para el BINOL,²⁰⁴ publicaran el uso de complejos de titanio en la adición de dietilcinc a benzaldehído.

Figura 4.2

Como fruto de estos trabajos se estableció que las variaciones en los sustituyentes arilo o de la naturaleza del acetal sobre TADDOL no provocaban un cambio significativo en el exceso enantiomérico del producto de reacción. No obstante, para que las adiciones fueran enantioselectivas ambos requerían exceso de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1.2-2.4 equiv), necesario para liberar el alcóxido quiral, una vez formado, del complejo titanio-TADDOL o titanio-BINOL, por intercambio de ligando alcóxido.

Por otra parte la hidrogenación parcial de BINOL para generar una estructura con dos anillos de tetrahidronaftaleno (**HO**, Figura 4.2) condujo a un incremento en la enantioselectividad del proceso, probablemente debido a una mayor rigidez conformacional en el estado de transición por restricción en el giro del enlace 1,1'.²⁰⁵

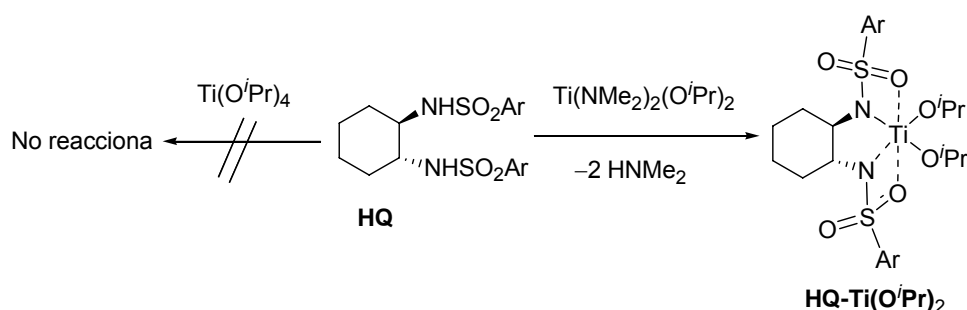
²⁰² (a) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807-832. (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126-2208.

²⁰³ (a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 99-101. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138.

²⁰⁴ (a) Mori, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6233-6236. (b) Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W.; Cao, R.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 585-589.

²⁰⁵ Zhang, F.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3651-3655.

Del análisis de difracción de rayos X se desprende que estos ligandos bis-sulfonamida se unen de forma tetradentada, mediante los dos átomos de nitrógeno y uno de los oxígenos de cada grupo sulfonyl. Las distancias de enlace Ti-N son mayores de lo que cabría esperar para Ti-dialquilaminas ya que los grupos sulfonyl, electroaceptores, impiden que el par de electrones no compartido del nitrógeno se done al titanio. De esta manera, la participación de los oxígenos confiere quiralidad a los átomos de azufre, extendiendo la naturaleza asimétrica del ligando y aumentando su potencial en la catálisis enantioselectiva.

Esquema 4.4

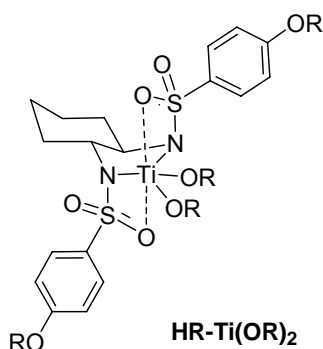
Una vez sintetizados estos complejos $\text{HQ-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ se incorporaron al medio de reacción, comparando sus enantioselectividades con las obtenidas por las bis-sulfonamidas libres, que resultaron ser idénticas, corroborando así que estos complejos $\text{HQ-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ constituyen la especie catalítica activa o son precursores directos de ella. Además, la ausencia de reactividad entre el ligando y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ indicaba un papel fundamental del reactivo R_2Zn en la formación de la especie catalítica $\text{HQ-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$, ya que probablemente lo que estaba ocurriendo es que estos ligandos reaccionaban en primer lugar con R_2Zn y más tarde se producía la transmetalación con el titanio.²¹²

Al mismo tiempo, se realizaron una serie de experimentos sobre ligandos de estructura general **HR**, para confirmar de forma experimental que esta disposición *anti* de los grupos sulfonamido era responsable de la selectividad hallada en el proceso. Se observó que para $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$ y $\text{R}_1 = \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_{22}$, es decir, en aquellos casos en los que el ligando era lo suficientemente flexible como para adoptar una disposición *anti*, los excesos enantioméricos eran del 98 y 89% respectivamente (Figura 4.3). Sin embargo, al examinar el ligando con $\text{R}_1 = \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_6$, en el que la cadena era demasiado corta y obligaba a una disposición *sin*, la enantioselectividad disminuía bruscamente hasta un 10%.²¹³

²¹² Pritchett, S.; Woodmansee, D.; Davis, T. J.; Walsh P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5941-5944.

²¹³ Balsells, J.; Betancort, J. M.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3428-3430.

Figura 4.3

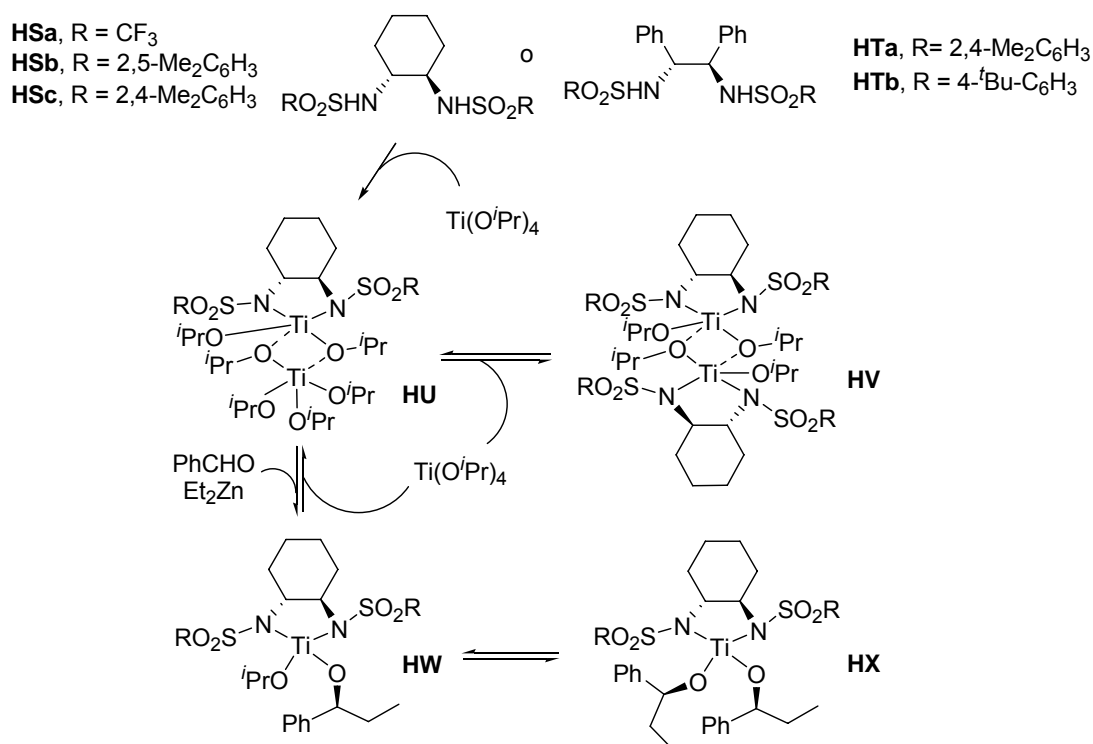


Igualmente, cabe destacar los diversos estudios relacionados con los efectos no lineales de la enantioselectividad para esta variante de alquilación con reactivos de organocinc empleando alcóxidos de titanio.^{198,202b} En este caso, se ha demostrado que intervienen diferentes factores, y han sido necesarios estudios exhaustivos con el objetivo de racionalizar los resultados experimentales. Por una parte, y aunque no es una tendencia general, para algunos catalizadores (ej. ligando **HSa**) se han observado efectos no lineales positivos al emplear ligandos de baja pureza enantiomérica. Esto se ha justificado de forma análoga a lo explicado para (–)-DAIB, por la menor estabilidad del complejo homoquiral **HV** (Esquema 4.5) respecto a su análogo heteroquiral (*reservoir effect*). Además, se ha demostrado que el equilibrio entre los complejos **HU** y los tipo **HV** está fuertemente influenciado por el orden de adición de los reactivos en el proceso. Así, se ha comprobado que cuando es el alcóxido de titanio el que se adiciona en primer lugar, y luego el organocinc, se favorece la formación de los complejos **HV**, acentuándose los efectos no lineales a altas temperaturas y a mayores tiempos de mezcla ligando-Ti(O^{*i*}Pr)₄.²¹⁴

¹⁹⁸ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922-2959.

^{202b} Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126-2208.

²¹⁴ Luukas, T. O.; Fenwick, D. R.; Kagan, H. B. *C. R. Chim.* **2002**, 5, 487-491.

Esquema 4.5

Por otra parte, para determinados ligandos enantiopuros (ej. **HSb-c**, **HTa-b**, Esquema 4.5) se ha detectado, que, aún adicionando el reactivo de cinc en primer lugar, los excesos enantioméricos para el fenilpropanol no se mantienen constantes con el tiempo de reacción.²¹⁵

Recientemente, se ha propuesto la coexistencia de complejos tipo **HU**, **HW** y **HX** a lo largo del curso de la reacción, los cuales, a causa de su distinta quiralidad, poseen diferente actividad y capacidad de inducción quiral. En aquellos casos en los que el intercambio de grupo alcóxido (R^{*}O), mediado por Ti(OⁱPr)₄, para regenerar el catalizador **HU** desde **HW** es rápido, no se observa este llamado efecto autoinductivo por parte del producto de reacción. Sin embargo, para estos ligandos (**HSb-c**, **HTa-b**), el intercambio no está favorecido y prevalece la pérdida de un nuevo isopropóxido para incorporar un nuevo centro asimétrico y generar el complejo **HX**. Cuando estas especies con alcóxidos quirales tipo **HW** y **HX** son mayoritarias en el medio, se observa una mayor actividad catalítica, que se traduce en una mejora en la selectividad del proceso. Este descubrimiento ha provocado el estudio de la catálisis mediante el empleo de ligandos no enantiopuros y formas meso, en combinación con alcóxidos de titanio quirales, o la optimización de ligandos enantiopuros por modificación de restos quirales sobre el titanio, que en general, resulta más sencillo que la síntesis de nuevos ligandos.^{215,216}

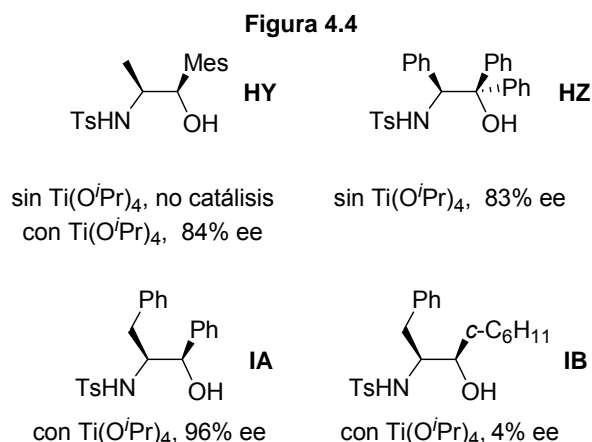
²¹⁵ Costa, A. M.; García, C.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6442-6446.

²¹⁶ Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 739-749.

La progresión de las investigaciones sobre ligandos **HS** ha revelado que la incorporación de restos quirales sobre el grupo sulfonamida no ejerce control significativo en la selectividad, siendo el resto ciclohexilo quiral el responsable directo del curso estereoquímico. Este hecho motivó la síntesis de bis-sulfonamidas ancladas a nuevos esqueletos quirales y se ha aplicado con éxito a este proceso, entre otras, la derivada de la (+)-Verbenona.²¹⁷

Todo lo expuesto, pone de manifiesto que ha sido necesario aunar un gran número de estudios relativos a la aplicación de bis-sulfonamidas quirales para obtener una visión general de lo que podría ser el verdadero mecanismo de la reacción de alquilación de compuestos carbonílicos.

En menor extensión se han estudiado ligandos tipo N,O y N,N con una única funcionalidad sulfonamida.^{194,202b} Aunque algunos siguen las pautas generales (mecanismo, tipo de quelato...) explicadas anteriormente para las bis-sulfonamidas, en ciertos casos presentan un comportamiento no predecible.



En la Figura 4.4 se muestran algunos ejemplos de estructuras análogas que no responden de la misma forma ante condiciones de reacción similares. Estudios recientes sobre el papel de este tipo de β -hidroxisulfonamidas que forman complejos eficientes con titanio han mostrado que siguen un ciclo catalítico análogo al descrito en el Esquema 4.5. El grupo de K.-H. Wu realizó un extenso estudio sobre el ligando **IA** con objeto de evaluar el comportamiento de estos ligandos en presencia de $\text{R}_2\text{Zn}/\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.²¹⁸ Al tratar el ligando **IA** con diferentes alcóxidos de titanio pudieron obtener complejos cristalinos bimetálicos tipo **IC**, (Esquema 4.6) que presentaban la peculiaridad de poseer dos titanios diferenciados, debido a la distinta coordinación de los grupos sulfonamido de

²¹⁷ Paquette, L. A.; Zhou, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7929-7934.

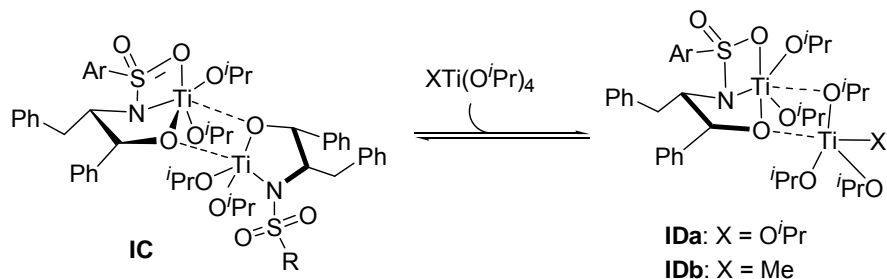
¹⁹⁴ (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**; Chapter 5. (b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757-824.

^{202b} Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126-2208.

²¹⁸ (a) Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2003**, 22, 5193-5200. (b) Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2004**, 23, 580-588.

cada una de las moléculas de ligando quiral, provocando la detección de al menos 4 especies en equilibrio por ^1H RMN.

Esquema 4.6

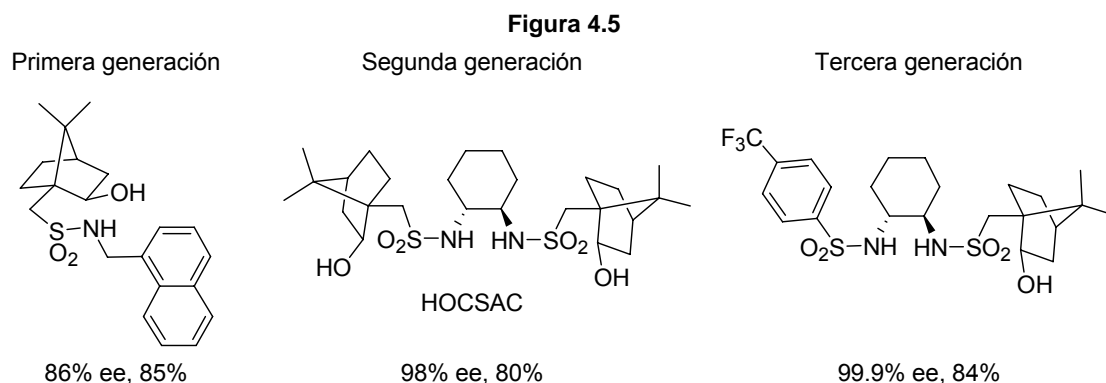


Al cristalizar el ligando **IA** con doble cantidad de $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$, se obtuvo el complejo **IDa**, y se observó que en disolución se hallaba en equilibrio con otros complejos, entre los que se encontraba el complejo **IC**. La composición de este equilibrio está directamente influenciada por la temperatura y la polaridad del disolvente empleado. Por otra parte, el tratamiento de **IC** con 2.0 equiv de $\text{MeTi(O}^i\text{Pr)}_3$, generó el complejo **IDb** como especie mayoritaria. Se observó experimentalmente que el proceso de alquilación del benzaldehído transcurría de igual modo utilizando **IDb**, **IDa**/ Et_2Zn o **IA**/ $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ y Et_2Zn , confirmando así la participación de estas especies en el proceso catalítico.

Como ya se ha indicado previamente, un conjunto muy interesante de ligandos está constituido por las isborneol-10-sulfonamidas. Durante esta última década se ha realizado un intenso esfuerzo por mejorar la actividad catalítica de estos ligandos, consiguiendo excelentes resultados en la alquilación de cetonas.^{206,207} Dada la menor electrofilia de las cetonas y los problemas de discriminación facial de RCOR' respecto a RCHO , la síntesis de alcoholes terciarios quirales mediante alquilación enantioselectiva había resultado inaccesible durante años. Aún así, se ha optimizado la estructura de los ligandos hasta conseguir enantioselectividades constantes independientemente de la naturaleza de la cetona. En la Figura 4.5 se muestran las diferentes generaciones de ligandos desarrollados con éxito en este proceso, indicando la enantioselectividad y rendimientos alcanzados para la etilación de acetofenona.

²⁰⁶ (a) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 65-67. (b) Ramón, D.; Yus, M. *Synlett* **2007**, 2309-2320.

²⁰⁷ Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1239-1242.



Aunque los ligandos de primera generación con dos grupos quelantes, sulfonamida e hidroxilo, daban buenos resultados, la sustitución de hidroxilo por un segundo grupo sulfonamido representa una ventaja, conduciendo a mejores enantioselectividades para un mayor número de cetonas. Éste es el caso del ligando de segunda generación (HOCSAC) basado en un esqueleto de *trans*-ciclohexano 1,2-diamina encontrada simultáneamente por los grupos de Yus²¹⁹ y Walsh.²²⁰ Estudios posteriores han demostrado las extraordinarias posibilidades de este ligando, aplicado a la síntesis de alcoholes quirales empleando reactivos de organocinc diferentemente funcionalizados y a la preparación de productos con actividad biológica.²²¹ Por último, investigaciones recientes han demostrado que la segunda unidad de isoborneol no es necesaria para la actividad catalítica, encontrando los ligandos llamados de tercera generación como el que se muestra en la Figura 4.5, capaces de producir un único enantiómero en el proceso de alquilación con buen rendimiento.²⁰⁶

4.2.2. Ligandos con un átomo de azufre quiral en catálisis asimétrica: alquilación enantioselectiva de aldehídos.

Desde las décadas de los 1970-80, cuando los grupos de James y Kellogg²²² publicaron los primeros ejemplos del empleo de ligandos con sulfóxidos quirales en su estructura, se ha producido un enorme avance en el área de la catálisis asimétrica con ligandos que presentan al menos un átomo de azufre quiral, particularmente en la formación enantioselectiva de enlaces C-C.

²¹⁹ Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2291-2293.

²²⁰ García, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10970-10971.

²²¹ (a) Jeon, S. J.; Li, H.; García, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 448-455. (b) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2745-2748. (c) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 400-405.

²⁰⁶ Ramón, D.; Yus, M. *Synlett* **2007**, 2309-2320.

²²² (a) James, B. R.; McMillan, R. S.; Reimer, K. J. *J. Mol. Catal.* **1976**, 1, 439. (b) Lemaire, M.; Buter, J.; Vriesema, B. K.; Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 309-310.

^{2x} Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651-3705.

^{3a} Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133-5209.

^{3b} Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1297-1330.

En este contexto, sulfóxidos y sulfoximinas se han aplicado con éxito a reducciones enantioselectivas, cicloadiciones, reacciones aldólicas, sustituciones alílicas y alquilación de compuestos carbonílicos.^{223,189} Sin embargo, sulfiniminas y sulfinamidas, ampliamente estudiados como inductores quirales en síntesis asimétrica, han sido mucho menos explotados en catálisis enantioselectiva y sólo recientemente se han descrito algunos ejemplos de su actividad como ligandos en la transferencia asimétrica de hidrógeno,^{224a} cicloadiciones,^{224b} alquilaciones alílicas,^{224c} adiciones nucleófilas a compuestos carbonílicos e iminas^{224d,e} y en la reacción de Pauson-Khand.^{224f} Por otra parte, y aunque no se abordará en esta memoria, es muy destacable la creciente participación de *N*-sulfinamidas como organocatalizadores; habiéndose descrito su participación como inductores de asimetría en reacciones de *aza*-Henry catalizadas por sulfinilureas^{225a} y en reducciones de iminas con triclorosilano.^{225b}

La escasa participación de ligandos con azufre en procesos catalizados por metales, respecto a ligandos con grupos fosfina, se debe en gran parte al menor carácter σ -donador y π -aceptor del azufre, lo que da lugar a un enlace metal-heteroátomo más débil. Por otra parte, aunque se ha encontrado que los átomos de azufre quiral no siempre se encuentran coordinados al metal, la proximidad de los mismos a la esfera de coordinación ha generado, en muchos casos, resultados muy relevantes en términos de discriminación enantiofacial.

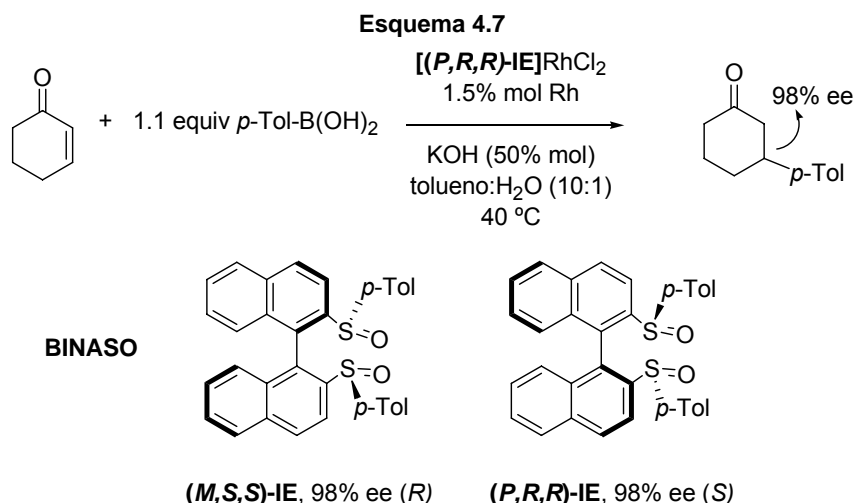
Uno de los ejemplos más recientes en los que se pone de manifiesto el gran potencial de ligandos con grupos sulfinilo en su estructura es el llevado a cabo por el grupo de R. Dorta,^{223d} que ha evaluado la capacidad como ligando del bis-sulfóxido derivado del BINAP (BINASO) en la adición 1,4 de ácidos arilborónicos a cetonas cíclicas α,β -insaturadas (Esquema 4.7). El análisis de rayos X de los catalizadores de rodio correspondientes a ligandos tipo **IE** indican en este caso existe una donación σ eficiente por parte del sulfóxido al metal. Hay que resaltar la sencilla preparación de ambos isómeros del ligando, lo cual permite obtener fácilmente el producto de configuración *R* o *S*, además de la amplia generalidad del proceso para un buen número de cetonas α,β -insaturadas.

²²³ (a) Langner, M.; Rémy, P.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6254-6265. (b) Okamura, H.; Bolm, C. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 482-487. (c) Bolm, C.; Verrucci, M.; Simic, O.; Hackenberger, C. P. R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1696-1700. (d) Mariz, R.; Luan, X.; Gatti, M.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172-2173. (e) Hiroi, K.; Watanabe, K.; Abe, I.; Koseki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7617-7619. (f) Hiroi, K.; Izawa, I.; Takizawa, T.; Kawai, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2155-2162. (g) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346-1353. (h) Grach, G.; Reboul, V.; Metzner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1744-1750.

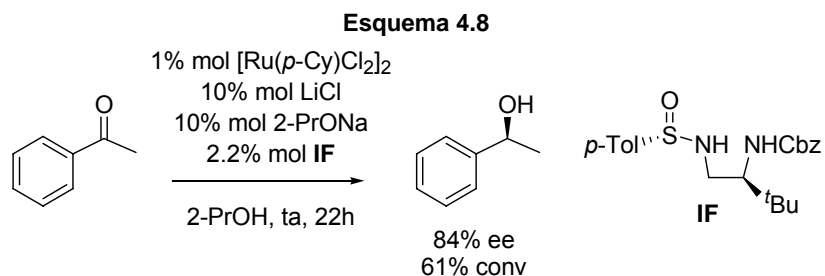
¹⁸⁹ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Martín Cabrejas, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 727-734.

²²⁴ (a) Zani, L.; Eriksson, L.; Adolfsson, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4655-4664. (b) Owens, T. D.; Souers, A. J.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3-10. (c) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545-548. (d) Huang, Z.; Lai, H.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1373-1378. (e) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315-1317. (f) Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdager, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020-5023. (g) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110-15111. (h) Pei, D.; Zhang, Y.; Wei, S.; Wang, M.; Sun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 619-623.

²²⁵ (a) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110-15111. (b) Pei, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5913-5915.



Por otra parte el grupo de Adolfsen, en una publicación de este mismo año, ha descrito la síntesis de sulfinamidas quirales con el objetivo de aplicarlas como ligandos en la preparación enantioselectiva de alcoholes secundarios por transferencia asimétrica de hidrógeno de cetonas proquirales.^{224a} Estas sulfinamidas han generado buenas enantioselectividades en cetonas aromáticas con diferente sustitución; los mejores resultados se han obtenido para el ligando **IF**, lográndose un exceso enantiomérico del 84% en la síntesis de 1-feniletanol. La importancia del grupo sulfinilo en la enantioselectividad quedó patente al evaluar el análogo sulfonamida que condujo al producto en forma prácticamente racémica.

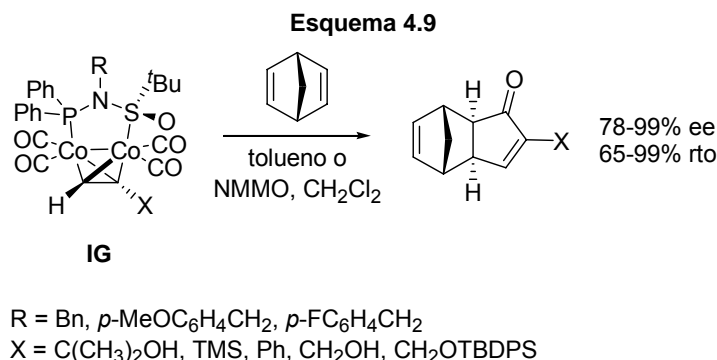


La conjunción de las funcionalidades fosfina y sulfinamida en un ligando recientemente descrito por Riera y Verdager ha hecho posible obtener el primer complejo con un grupo sulfinamida quiral coordinado a un átomo de cobalto.^{224f} Una vez superados los problemas de migración de oxígeno azufre-fósforo en la síntesis de los ligandos, prepararon diastereoselectivamente los complejos dicobalto quirales **IG**, que dieron un extraordinario resultado en la reacción de Pauson-Khand con norbornadieno. Éste constituye un ejemplo elegante de

^{224a} Zani, L.; Eriksson, L.; Adolfsen, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4655-4664.

^{224f} Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdager, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5020-5023.

combinación de la excelente capacidad de coordinación de grupos fosfina junto a la fácil accesibilidad del azufre como fuente quiral.



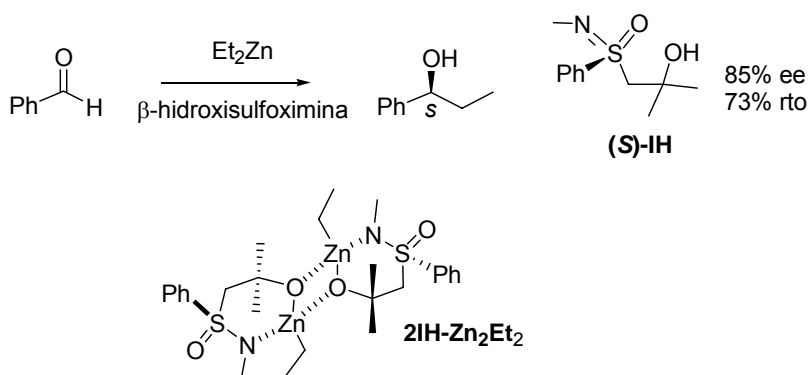
Los antecedentes bibliográficos sobre el empleo de ligandos con átomos de azufre quiral en la adición de reactivos de organocinc a compuestos carbonílicos son escasos y a continuación se describirán los ejemplos más significativos.

La primera aplicación de este tipo de ligandos surge en el año 1993, cuando el grupo de C. Bolm consigue sintetizar (*S*)-1-fenilpropanol con un 85% de exceso enantiomérico, utilizando la (*S*)-β-hidroxi sulfoximina **IH** como ligando quiral (Esquema 4.10).²²⁶ En este primer ejemplo hay que destacar la eficiente inducción asimétrica por parte del grupo sulfoximina, único centro quiral del ligando. Se pudo observar la misma tendencia que ya se había establecido para β-amino alcoholes: una mayor sustitución/congestión sobre el carbono oxigenado conducía a una mayor selectividad en el proceso. Los mejores resultados se obtuvieron en ligandos con dos sustituyentes alquílicos sobre el carbono que soporta el hidroxilo en β. En este estudio también aislaron agregados diméricos de cinc por tratamiento de los ligandos **IH** racémicos con Et₂Zn, y accedieron a estructuras cristalinas de tipo **2IH-Zn₂Et₂**, que se analizaron por rayos X.

La formación de especies heteroquirales **2IH-Zn₂Et₂** condujo a examinar la posible amplificación quiral al emplear ligandos de baja riqueza enantiomérica. En efecto, cuando se probó el ligando **IH** de tan sólo 23% ee, se obtuvo el producto con un 64% ee y 70% de rendimiento.

²²⁶ Bolm, C.; Müller, J.; Schlingloff, G.; Zehnder, M.; Neuburger, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 182-183.

Esquema 4.10



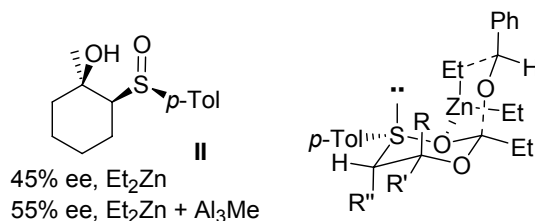
Este mismo grupo efectuó una serie de experimentos de RMN con el objetivo de racionalizar los resultados obtenidos.²²⁷ Para ello, se prepararon mezclas de *rac*-IH y (*R*)-IH con Et_2Zn en tolueno- d_8 y pudieron ver que el ligando racémico formaba una mezcla de dos especies diméricas en relación 9:1, donde la especie minoritaria era idéntica a la única especie formada en la mezcla Et_2Zn :ligando enantiopuro (*R*)-IH. Por otra parte los complejos heteroquirales mayoritarios resultaron ser muy estables independientemente de la temperatura, mientras que los homoquirales perdían rigidez a -40°C , observándose nuevas especies por RMN. Estudios de competitividad entre especies homoquirales y heteroquirales en presencia de benzaldehído demostraron que la transferencia de etilo para formar el alcóxido de cinc se producía cinco veces más rápido en el caso del ligando enantiopuro respecto al ligando racémico. Paralelamente, con el objetivo de valorar el efecto autocatalítico por parte del producto de la reacción, se prepararon mezclas de (*R*)-IH:(*S*)-feniletanol: Et_2Zn , observando la generación de los correspondientes alcóxidos de cinc, sin observar mezclas de agregados, mientras que al adicionar Et_2Zn sobre una mezcla (*R*)-IH:(*R*)-feniletanol se detectaron mezclas complejas por ^1H RMN. Esto indicaba que únicamente el producto de reacción con configuración absoluta adecuada [(*R*)-IH-alcohol (*R*)] interaccionaba de forma efectiva con la especie catalítica del proceso, provocando variaciones en el enantiocontrol.

En otro ejemplo interesante, el grupo de M. C. Carreño y J. L. García Ruano evaluó el empleo de β -hidroxisulfóxidos quirales en este proceso (Figura 4.6).¹⁸⁹ Nuevamente, una mayor sustitución sobre el centro oxigenado condujo a un incremento de la enantioselectividad, siendo el ligando ciclohexénico **II** el que proporcionó mejores resultados (45% ee). Tras un cuidadoso examen de las condiciones de reacción (concentración, temperatura, disolventes..) así como la introducción de otros metales en el proceso (aluminio, boro, litio), se observó que el empleo de AlMe_3 daba lugar a un incremento de la enantioselectividad hasta obtener un 55% ee. No obstante,

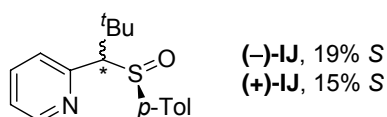
²²⁷ Bolm, C.; Müller, J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4355-4362.

¹⁸⁹ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Martín Cabrejas, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 727-734.

la formación de alcohol bencílico en las condiciones de reacción supuso un problema importante, ya que la relación fenilpropanol/alcohol bencílico osciló en todos los experimentos desde 1.1 a 7.6, siendo elevada incluso en los casos con mayor enantioselectividad. Los autores justificaron la enantioselectividad en términos de estabilidad de los quelatos bimetálicos precursores del producto final, donde el resto tolilo del sulfóxido se sitúa en pseudoecuatorial en un estado de transición de 6 miembros.

Figura 4.6

Más adelante G. Chelucci y col. probaron los sulfóxidos tipo **IJ** en la adición de Et_2Zn a benzaldehído, sin obtener resultados satisfactorios (Figura 4.7).²²⁸ Tras separar los ligandos **(-)-IJ** y **(+)-IJ** por cromatografía en columna (sin determinar la stereoquímica del centro carbonado), se obtuvo (*S*)-1-fenilpropanol con buen rendimiento, aunque con tan sólo 19 y 15% de exceso enantiomérico respectivamente. Esto indicaba un ligero enantiocontrol marcado exclusivamente por el azufre quiral.

Figura 4.7

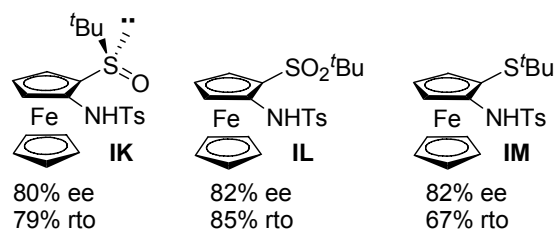
En 2001, Carretero y col. introdujeron los sulfinilferrocenos **IK** (Figura 4.8), que demostraron tener una enorme capacidad para inducir asimetría en esta reacción (de hasta 88% ee con PhCHO y 96% ee con $p\text{-CO}_2\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CHO}$).^{223g} Una extensa investigación mediante el análisis de numerosos ligandos con diferentes grupos funcionales y diversa sustitución, determinó que el esqueleto de ferroceno era el verdadero responsable de la inducción quiral y que el nitrógeno de la sulfonamida es imprescindible para obtener un elevado y homogéneo enantiocontrol. Los resultados parecen indicar que es este heteroátomo el que se encuentra unido directamente al metal, y que probablemente el ligando se comporta como *N*-monocoordinante y no como bidentado (N,O o N,S). Aunque la quiralidad del sulfóxido no parece tener efecto en el curso

²²⁸ Chelucci, G.; Berta, D.; Saba, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3843-3848.

^{223g} Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1346-1353.

de la reacción, ya que ligandos sulfóxido **IK** se comportan de forma similar a sulfonas **IL** o sulfuros **IM**, la presencia de un grupo voluminoso sobre el azufre contribuye a una mayor discriminación estérica. Prueba de esto es la mejora en la enantioselectividad de *t*-butil respecto a *p*-tolilsulfóxidos frente a diferentes aldehídos. En la Figura 4.8 se muestran los resultados obtenidos para los ferrocenos **IK-IM** en la etilación de benzaldehído.

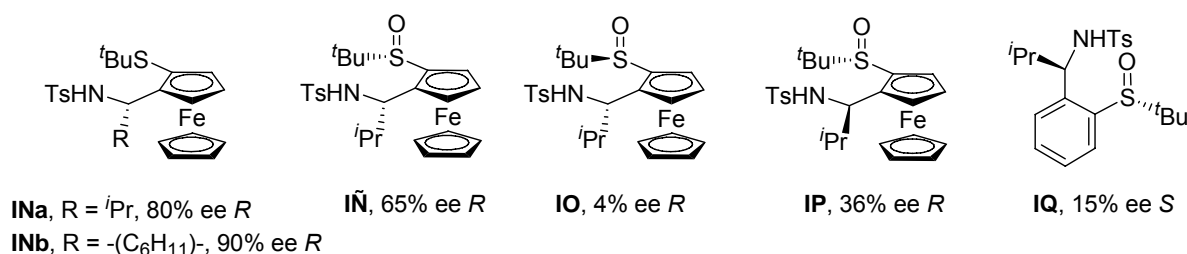
Figura 4.8



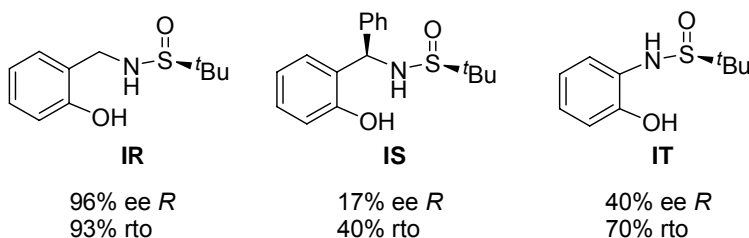
Con el objetivo de mejorar el proceso, los autores trataron el ligando **IK** bajo las mismas condiciones empleando $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ de forma adicional; encontrando una caída del exceso enantiomérico al 4%. Este hecho se justificó por la escasa capacidad del sulfóxido para coordinarse al átomo de titanio y al comportamiento de estos ferrocenos como ligandos monodentados.

Recientemente, el grupo de P. Metzner en un estudio complementario describe la síntesis y aplicación de una nueva serie de ferrocenil aminosulfóxidos y sulfuros a la adición enantioselectiva de Et_2Zn a benzaldehído.^{223h} En este caso, además de la estructura quiral del ferroceno y del grupo sulfóxido, el ligando incorpora un tercer centro asimétrico en α a la sulfonamida que contribuye a incrementar la enantioselectividad. El estudio inicialmente está basado, entre otros, en los sulfóxidos **IÑ-IQ**, donde queda patente la influencia en la catálisis del esqueleto de ferroceno (comparar ligandos **IÑ** y **IQ**), del sulfinilo (comparar ligandos **IÑ** y **IO**) y del carbono asimétrico en α al nitrógeno (comparar ligandos **IÑ** y **IP**). Sin embargo, al efectuar los experimentos con aminosulfuros análogos detectan un claro incremento de la selectividad (comparar **INa** y **IÑ**). Otros aspectos relevantes en el enantiocontrol del proceso es la mejora al introducir restos voluminosos en R (ligando **INb**), aunque sustituyentes con gran impedimento como el *t*Bu producen 1-fenilpropanol de forma racémica. De nuevo se observa que el resto *t*Bu unido al azufre favorece el proceso respecto al *p*-Tol.

^{223h} Grach, G.; Reboul, V.; Metzner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1744-1750.

Figura 4.9

Finalmente merece atención el ejemplo descrito por el grupo de Y. Qin en el año 2007.^{224d} Se trata de ligandos con un sólo centro asimétrico, *t*-butil sulfinamida en su estructura, que puede producir una alta enantiodiscriminación. Un minucioso estudio ha revelado que los ligandos óptimos son aquellos con estructura tipo **IR**, donde pequeños cambios como O o N alquilación así como la presencia de un sustituyente voluminoso en α a la sulfinamida provocan una disminución drástica de la enantioselectividad (ligando **IS**). Otros factores perjudiciales han resultado ser la presencia de sustituyentes electroattractores (NO₂) o donadores (OMe) en el anillo aromático o la modificación de la cadena de separación entre las funcionalidades O,N (ligando **IT**). El mejor ligando (**IR**) ha sido probado con diferentes aldehídos, resultando un proceso general para sustratos aromáticos. Los autores han sugerido que el curso estereoquímico podría transcurrir a través de un intermedio donde tanto el nitrógeno, como los oxígenos del fenol y sulfinilo están directamente unidos al metal (ligando tridentado O,N,O), para generar un estado de transición de tipo [6+4+4].

Figura 4.10

4.2.3. Antecedentes del grupo de trabajo.

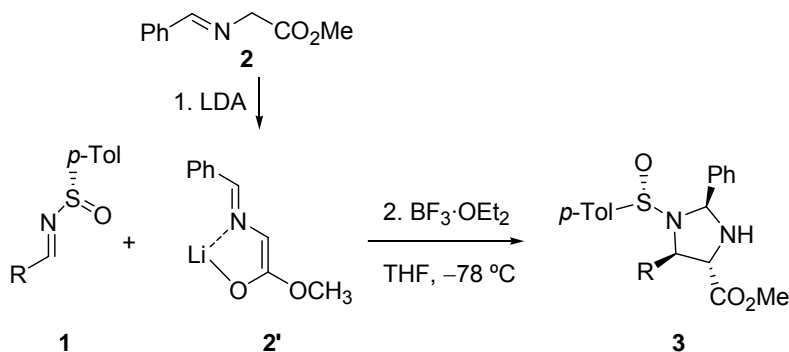
A causa del interés generado por compuestos bidentados tipo N,O/N,N como ligandos en catálisis asimétrica, en nuestro grupo de trabajo se decidió abordar la síntesis de compuestos con estos motivos estructurales a partir de sulfiniminas ópticamente puras.^{16,74,77a}

^{224d} Huang, Z.; Lai, H.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1373-1378.

⁷⁴ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Martínez-Ripoll, M.; André, I. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2316-2317.

Como se ha comentado anteriormente, en los últimos años nuestro grupo de investigación ha estado involucrado en el desarrollo de una nueva metodología relativa a la reacción de cicloadición [3+2] entre sulfiniminas **1** y enolatos de iminoésteres **2** para obtener *N*-sulfinil imidazolidinas **3** de manera altamente diastereoselectiva (Esquema 4.11), así como en el estudio de la reactividad de las mismas, orientada a la síntesis de diaminas vecinales de forma rápida y eficaz (Esquemas 4.12 y 4.13).

Esquema 4.11

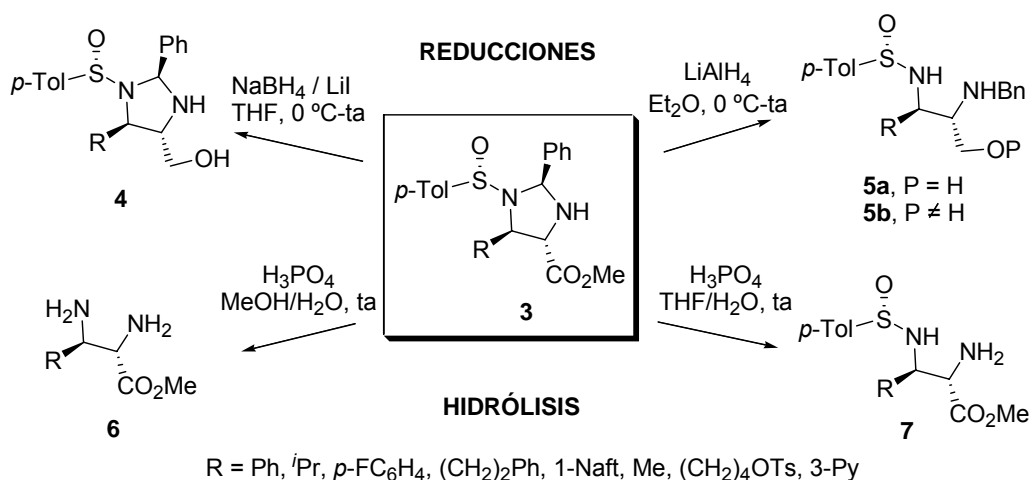


A modo de resumen se muestran en los Esquemas 4.12 y 4.13 los derivados nitrogenados más significativos, obtenidos a partir de **3**. Entre otras transformaciones se han examinado la reacción con NaBH_4/LiI , que permite la reducción regioselectiva del éster para llegar a hidroximetil imidazolidinas **4**.¹⁶ Sin embargo, el tratamiento con LiAlH_4 produce la reducción del éster y apertura del amina, para obtener en una única etapa *N*-sulfinil diamino alcoholes ópticamente puros **5a**,¹⁶ para posteriormente acceder a sus derivados protegidos **5b**.^{77b} También se prepararon *N*-sulfinil diamino ésteres **7** por hidrólisis selectiva del amina con H_3PO_4 en THF.^{77a} Por otra parte, el tratamiento con H_3PO_4 en presencia de disolventes nucleófilos como metanol conduce a diaminas **6** por apertura solvolítica del amina y desulfinilación.^{77a}

^{77a} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1542-1547.

¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2867-2876.

^{77b} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A.; Tortosa, M.; López-Rodríguez, M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1442-1448.

Esquema 4.12

La diferenciación de ambos nitrógenos en las estructuras **5** y **7** ha permitido modificar regioselectivamente el nitrógeno en posición 2, con mayor carácter nucleófilo para llegar a distintos productos. Algunas de las transformaciones llevadas a cabo se detallan en el Esquema 4.13. La protección de **5b** con cloruro de cloroacetilo y posterior ciclación ha permitido sintetizar *N*-sulfinilpiperazinonas **11**, en las que es posible eliminar el grupo sulfinilo por tratamiento en medio básico con NaH para obtener dihidropirazinonas, precursoras de piperazinonas **13**^{77b} y β -lactamas **12** altamente funcionalizadas^{77c} por procesos de adición nucleófila sobre el grupo imina o reacción de Staudinger respectivamente. Por último también se destaca en este esquema la preparación de *N*-sulfinil diamino ésteres di y monosustituidos **8** y **9** (por tratamiento con diferentes haluros de alquilo, iminas, ácidos o cloruros de ácido), así como la síntesis de piperidinas **10**, por protección, desulfinilación y ciclación *in situ*, desde *N*-sulfinil diamino ésteres **7**.^{77a}

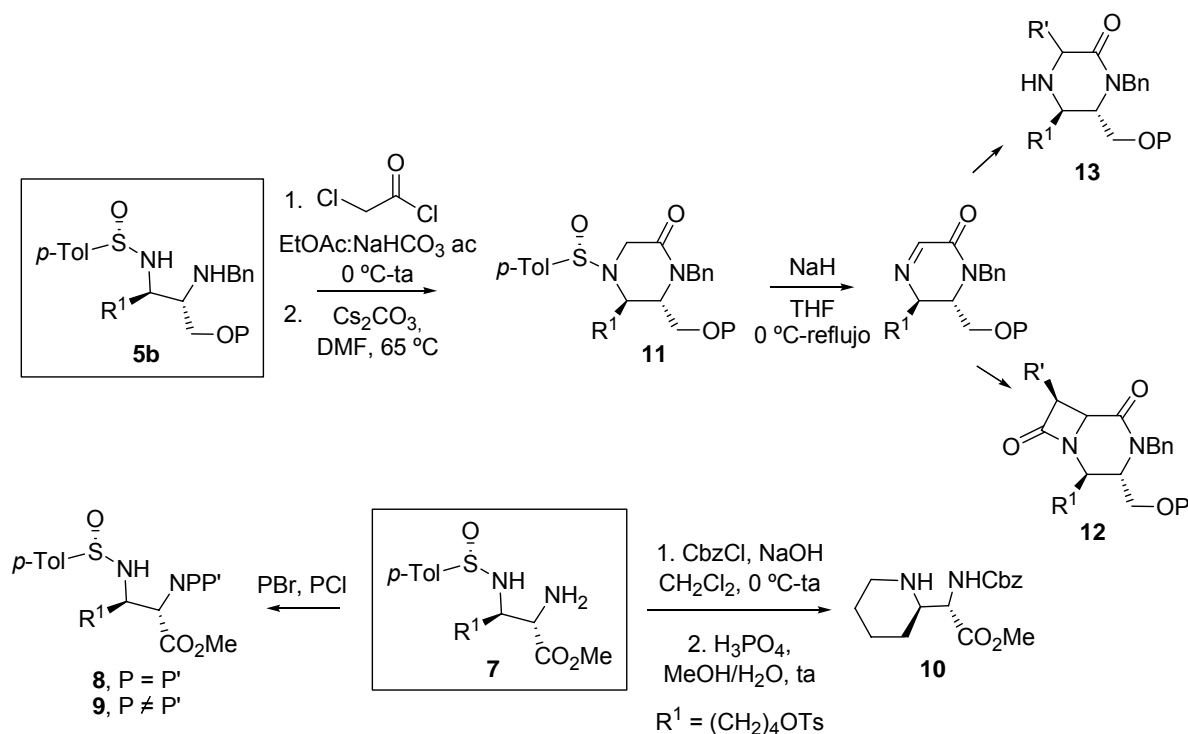
Por su naturaleza cabría esperar que este tipo de compuestos tuvieran actividad como ligandos bi y/o tridentados en procesos de catálisis asimétrica mediada por metales, sin embargo este aspecto no había sido estudiado hasta el momento.

^{77b} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. Tortosa, M.; López-Rodríguez, M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1442-1448.

^{77c} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8911-8915.

^{77a} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1542-1547.

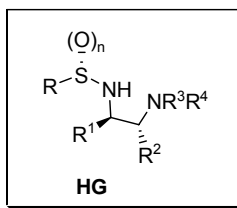
Esquema 4.13



4.3. OBJETIVOS.

En este capítulo, enmarcado en la síntesis y evaluación de diamino compuestos vecinales enantiopuros como ligandos en la alquilación enantioselectiva de aldehídos se plantearon los siguientes objetivos:

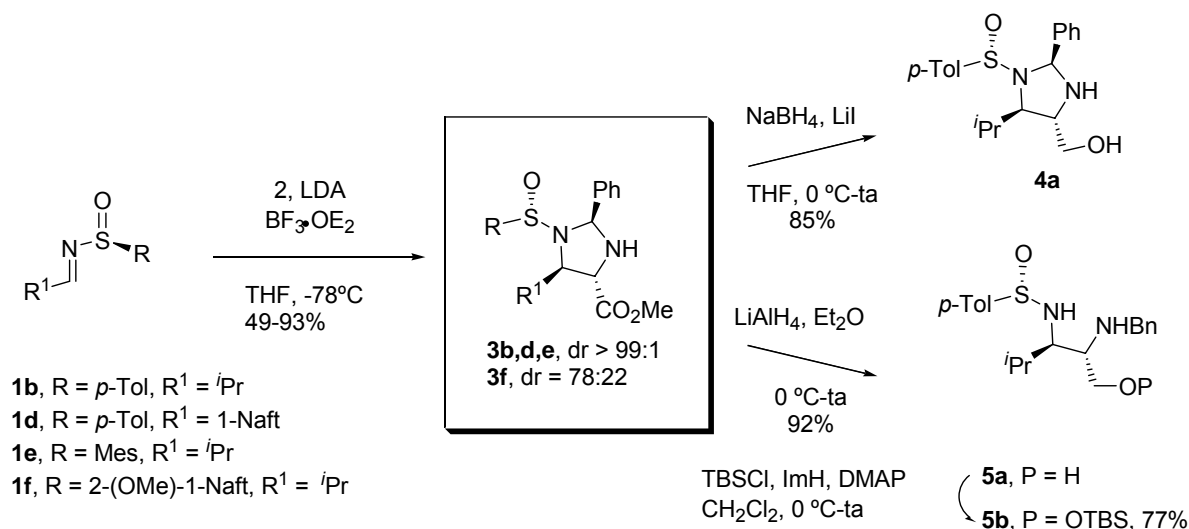
1. Sintetizar una amplia gama de ligandos con la mayor diversidad estructural posible, que permitiera establecer los requisitos estructurales esenciales para la catálisis de la reacción de alquilación enantioselectiva de aldehídos con Et_2Zn :



2. Optimizar las condiciones de reacción.
3. Aprovechar el carácter modular de nuestra metodología sintética para optimizar la estructura de los ligandos **HG**, modificando la naturaleza de los diferentes sustituyentes (R - R^4) y de los ligandos con el objetivo de alcanzar resultados óptimos de conversión y enantioselectividad.
4. En la medida de lo posible, ampliar el estudio a nuevos procesos catalíticos enantioselectivos.

4.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**4.4.1. Síntesis de ligandos.**

La mayor parte de los ligandos empleados en este estudio se han sintetizado a través de metodologías desarrolladas con anterioridad en nuestro grupo de investigación y se describen aquí por primera vez. Un resumen de la estrategia de síntesis se muestra en el Esquema 4.14. El paso clave de acceso a este tipo de estructuras es, como hemos comentado, la etapa de cicloadición [3+2] entre sulfiniminas enantiopuras **1**²²⁹ y enolatos de iminoésteres para generar las *N*-sulfinil imidazolidinas **3**, intermediarios esenciales de la ruta (para facilitar el seguimiento de la memoria, se ha empleado la misma numeración tanto para los productos previamente sintetizados en el grupo como para los nuevos presentados en este capítulo).

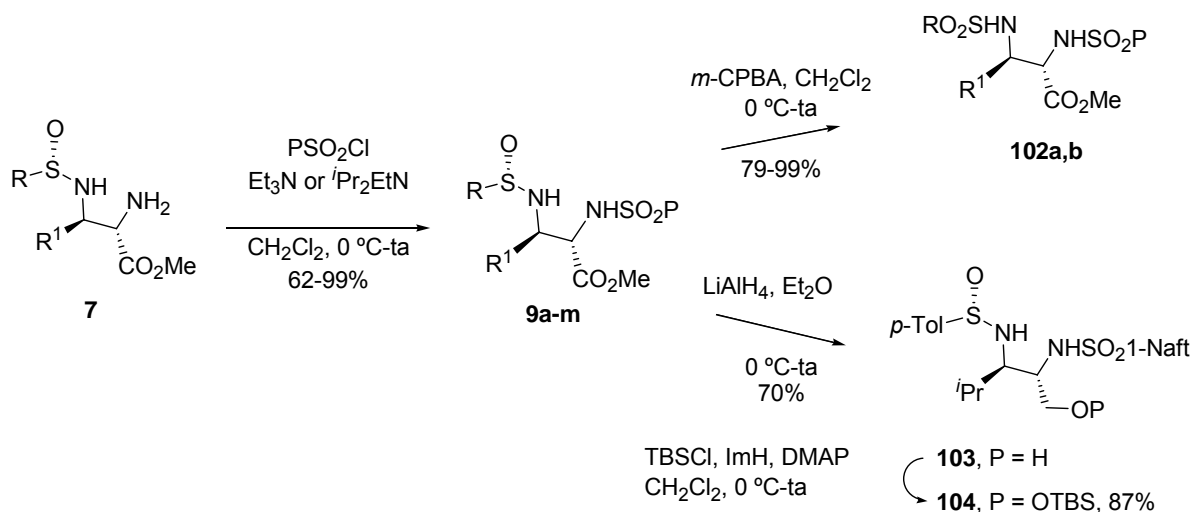
Esquema 4.14

Se emplearon sulfiniminas con diferentes R y R¹, dando lugar a excelentes selectividades para los diferentes sustituyentes R¹ cuando R = *p*-tolilo o mesitilo, sin embargo en el caso de R = 2-metoxi-1-naftilo, la selectividad del proceso se redujo hasta 78:22 obteniéndose una mezcla de diastereómeros faciales **3f:3f'** (Esquema 4.15).¹⁶

²²⁹ Para evitar confusiones, se ha conservado la numeración de las *N*-sulfinil iminas **1** empleada en los capítulos anteriores, evitando la nomenclatura R/S, ya que únicamente se han utilizado iminas de configuración S en el azufre para estos experimentos.

¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2867-2876.

Además, se llevó a cabo la síntesis de diferentes sulfonamidas **9** por tratamiento de los *N*-sulfinil diamino ésteres **7** con cloruros de sulfonilo comerciales (Esquema 4.17). A continuación se realizaron nuevas transformaciones sobre las sulfinamido sulfonamidas **9** como oxidación del grupo sulfonamido o la reducción del éster dando lugar a nuevas estructuras **102** y **103**. De nuevo, la protección del grupo hidroxilo como silil éter condujo a un nuevo compuesto **104**. Como se muestra, nuestra metodología permite acceder a una amplia colección de ligandos para evaluar su capacidad como ligandos quirales, según se expone a continuación.

Esquema 4.17

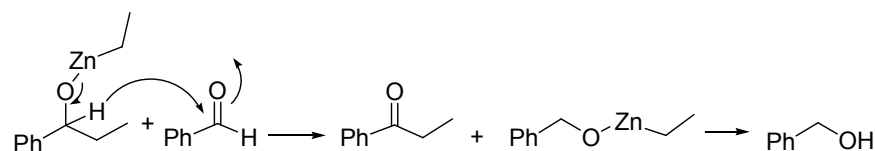
4.4.2. Adición enantioselectiva de Et_2Zn sobre aldehídos.

Los estudios preliminares relativos a la adición de reactivos de organocinc sobre aldehídos se centraron en la etilación de benzaldehído. En los primeros experimentos se probaron ligandos con estructuras muy diferentes **3-7** (0.05 equiv), en condiciones estándar empleando 2.0 equiv de Et_2Zn . Desafortunadamente sólo se obtuvieron pequeñas cantidades de 1-fenilpropanol racémico (5-48%), junto con altas proporciones de ácido benzoico, probablemente generado durante hidrólisis y extracción del crudo de reacción, y alcohol bencílico, generado desde etil 1-fenilpropanóxido (Esquema 4.18).^{189,231}

¹⁸⁹ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Maestro, M. C.; Martín Cabrejas, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 727-734.

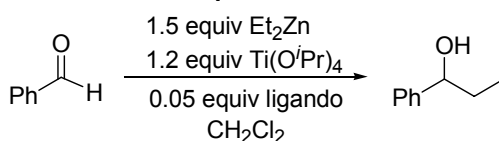
²³¹ Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69.

Esquema 4.18

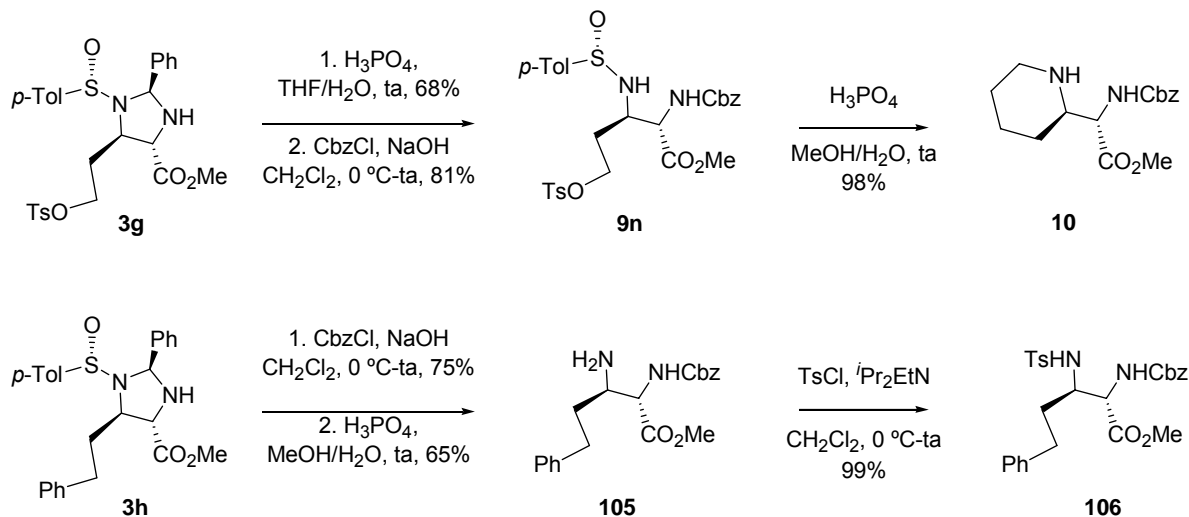


Debido a los malos resultados, especialmente en cuanto a reactividad, se pensó en llevar a cabo las reacciones en presencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ de acuerdo el Esquema 4.19. En estas nuevas condiciones y con los ligandos **3-7** se lograron excelentes conversiones a 1-fenilpropanol, aunque de nuevo con bajo exceso enantiomérico (<10%).

Esquema 4.19



Esquema 4.20

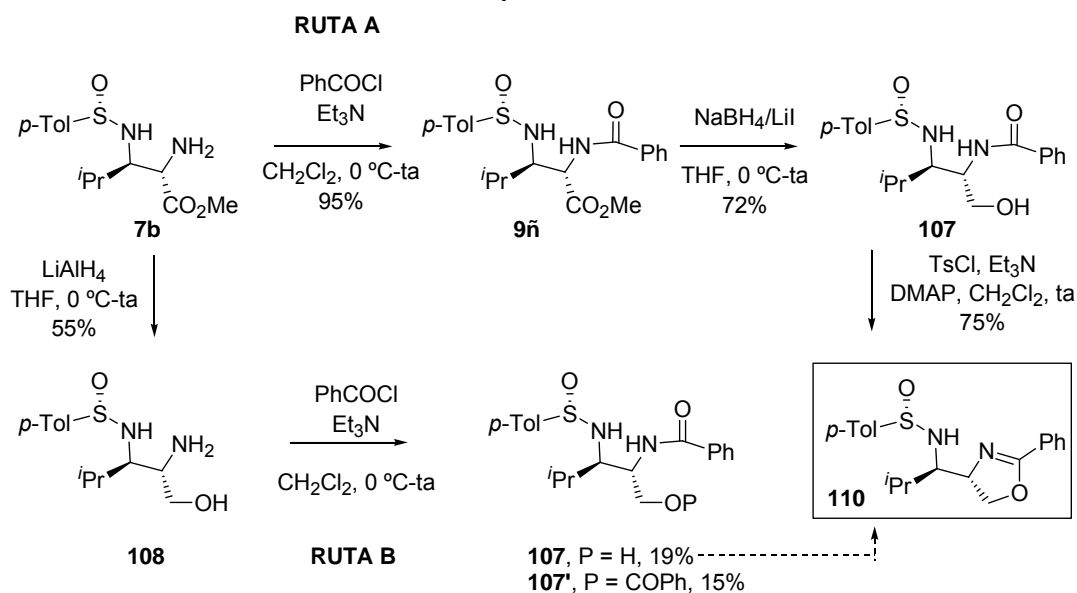


A este estudio inicial se unieron otros ligandos como la piperidina **10**,^{77a} disponible en el grupo o la sulfonamida **106**, sintetizada en un paso desde el producto conocido **105**.^{77d} Asimismo se realizó la síntesis de la oxazolina **110** según se detalla en el Esquema 4.21. La ruta más eficaz orientada a la síntesis de **110** resultó ser la benzoilación del *N*-sulfinil diamino éster **7b**, seguida de reducción del éster y ciclación (Ruta A). La reducción en primer lugar del éster y posterior benzoilación (Ruta B) produjo rendimientos más bajos, especialmente en la etapa de benzoilación

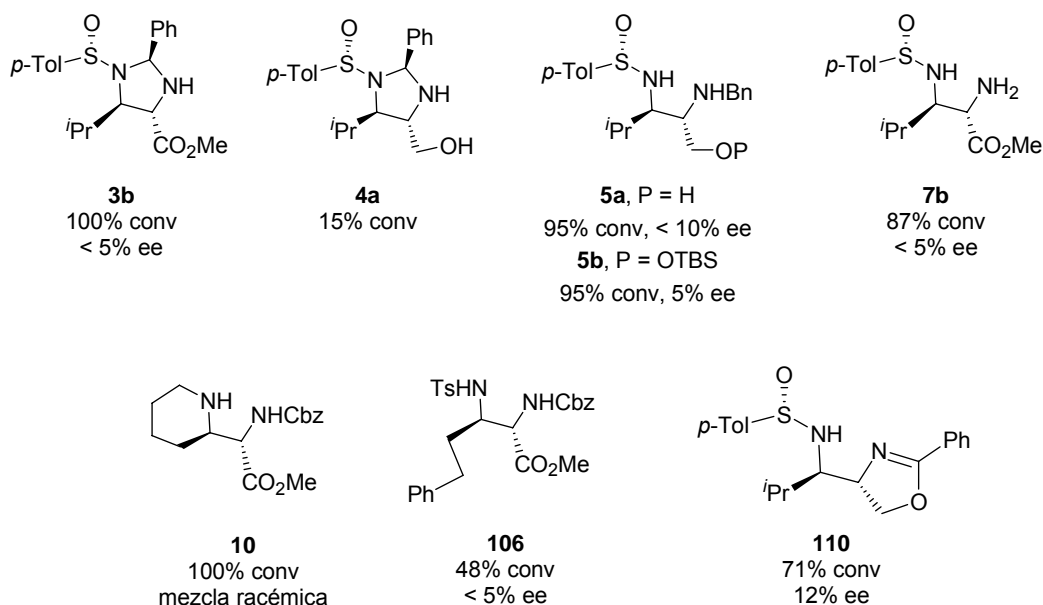
^{77a} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542-1547.

^{77d} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; García, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8017-8026.

del sulfinil diamino alcohol **108**, donde se obtuvieron fracciones similares de productos di **107'** y monobenzoilado **107**.

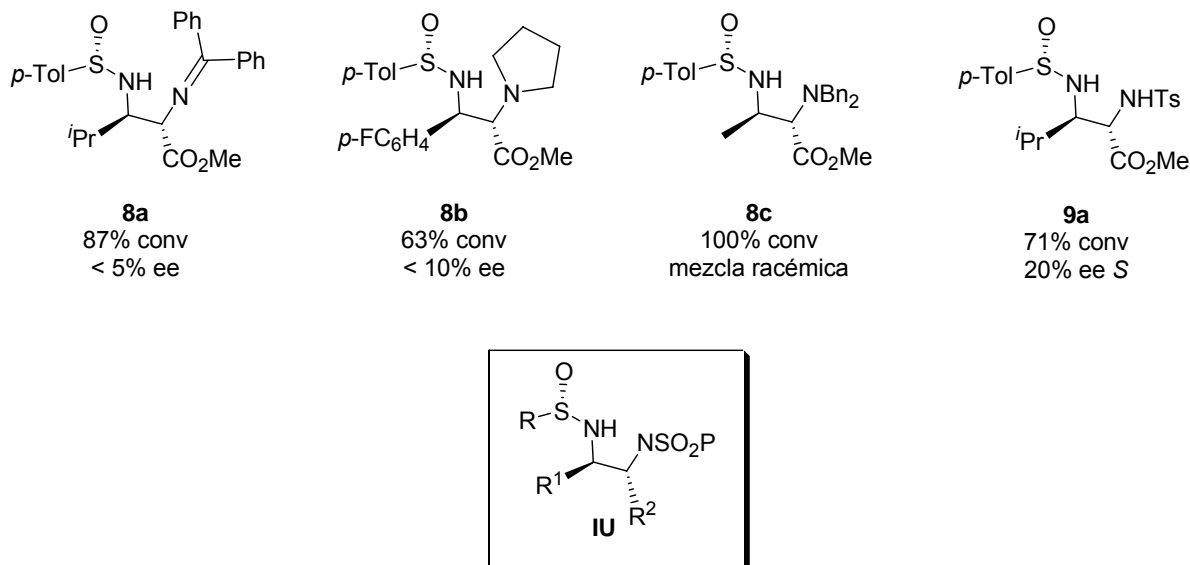
Esquema 4.21

Sin embargo, al probar estos nuevos ligandos en las mismas condiciones con $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ no se obtuvieron resultados satisfactorios (Ver resumen en Figura 4.11). Esto confirmaba que tampoco en las nuevas condiciones de reacción se estaba generando un catalizador eficiente para este conjunto de ligandos.

Figura 4.11²³²

²³² La conversiones se determinaron por integración del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción. Los excesos enantioméricos se midieron por integración de la señales del espectro de ^1H RMN correspondientes a los ésteres al derivatizar el 1-fenilpropanol con ácido (+)-metoxifenilacético en todos los casos, a excepción de los ligandos **9a** y **110** que se midieron por HPLC quiral.

En este punto nos propusimos el examinar la influencia del sustituyente sobre el nitrógeno en C-2, instalando en el grupo amino restos de distinta naturaleza como los *N*-bencihidrilideno, pirrolidin, dibencil o sulfonyl derivados **8a-c** y **9a**. Con estos experimentos se observó una ligera mejora al emplear el sulfonil derivado **9a**, que conducía a una mayor enantioselectividad (20% ee *S*) respecto a los diamino ésteres **8a-c** (ee < 5%). Este resultado centró nuestro estudio en la optimización de este tipo de ligandos **IU** (Figura 4.12).

 Figura 4.12²³²


Tomando como base observaciones previas de otros grupos, se examinó el efecto en la enantioselectividad de la inversión del orden de adición de los reactivos.²³³ Ciertamente, se detectó un aumento significativo de la enantioselectividad para el ligando **9a**. Se observó que el cambio de orden de 1) Ti(O^{*i*}Pr)₄ sobre **9a**; 2) Et₂Zn; 3) benzaldehído, procedimiento empleado hasta el momento y a través del cual se obtuvo un exceso enantiomérico del 20%, variaba considerablemente frente a la adición en primer lugar del reactivo de organocinc sobre **9a** y sobre la mezcla, el alcóxido de titanio y el benzaldehído, que produjo una enantioselectividad del 40% (Tabla 4.1, entradas 1 y 2).

Para tratar de entender el motivo del aumento de la enantioselectividad se prepararon mezclas equimoleculares de **9a**:Ti(O^{*i*}Pr)₄ en CDCl₃ y **9a**:Et₂Zn en C₆D₆ y se realizaron espectros de ¹H RMN, examinando las variaciones de las señales de los protones del ligando a tiempos cortos. Cuando se adicionaba el reactivo de organocinc, tenían lugar cambios sustanciales como

²³² La conversiones se determinaron por integración del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. Los excesos enantioméricos se midieron por integración de la señales del espectro de ¹H RMN correspondientes a los ésteres al derivatizar el 1-fenilpropanol con ácido (+)-metoxifenilacético en todos los casos, a excepción de los ligandos **9a** y **110** que se midieron por HPLC quiral.

²³³ (a) Pritchett, S.; Woodmansee, H.; Davis, T. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5941-5942. (b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1149-1151.

desdoblamiento en algunas de las señales del ligando (Ar-H, NHSO₂, H-2) y modificaciones en los patrones de acoplamiento habituales para H-2 (4.31 ppm, de dd a singlete ancho) o NHSO (4.07 ppm, de multiplete a doblete), aunque no se observó una clara disminución en la integral de la sulfonamida (Figura 4.14). Sin embargo, la adición de Ti(O^{*i*}Pr)₄ sobre ésta, provocaba una cierta disminución de la integral del NHSO₂ a tiempos largos, junto con otros cambios menores (no mostrado). Por el contrario, no se observaron cambios importantes para las mezclas **9a**:Ti(O^{*i*}Pr)₄, donde la adición de cantidades crecientes de titanio sólo condujo a mezclas de ligando inalterado y reactivo (Figura 4.13). Parece por tanto razonable suponer que **9a** reaccione en un primer lugar con el dietilcinc por desprotonación para después transferirse al titanio en un segundo lugar.

Figura 4.13 Espectro de ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) de **9a** [a)] y **9a**:Ti(O^{*i*}Pr)₄ (2:1) [b)]

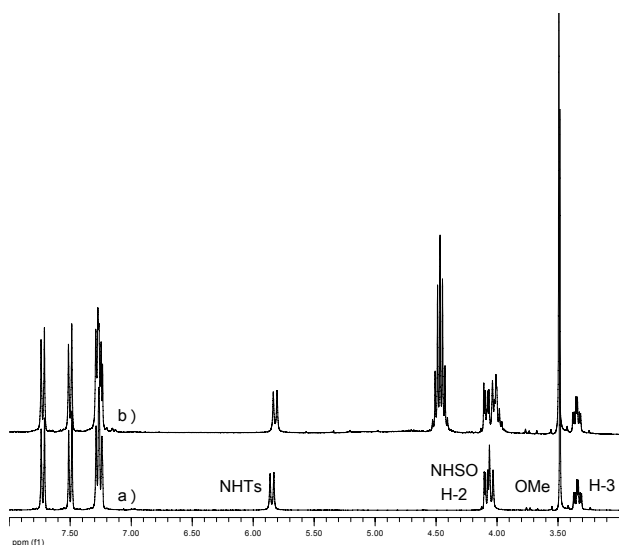
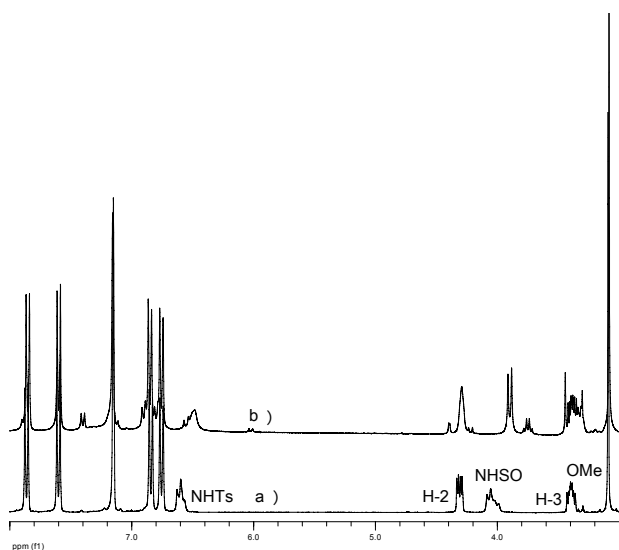


Figura 4.14 Espectro de ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) de **9a** [a)] y **9a**:Et₂Zn (1:1) [b)]



Estos resultados, motivaron la exploración de una nueva batería de ligandos **9b-m** bajo las nuevas condiciones. Los resultados están detallados en la Tabla 4.1 (entradas 3-16). Como se muestra, la metil sulfonamida **9b** o diferentes fenil sulfonamidas *p*-sustituidas (NO₂, Br, OMe) no condujeron a un aumento notable en la selectividad (entradas 3, 5, 7 y 8). Por otra parte, la introducción de dos grupos nitro electroattractores sobre el anillo aromático de la sulfonamida **9e** dio lugar a un descenso brusco del enantiocontrol (6%, entrada 6). La presencia de un grupo *o*-fenol o un grupo quiral como el *D* o *L*-canfor, motivos estructurales introducidos con éxito en ligandos tipo sulfonamida en la bibliografía tuvo una repercusión negativa en nuestro caso (entradas 9, 12 y 13).²³⁴ Las mejores enantioselectividades se obtuvieron en los casos de las 2,4,6-triisopropilfenil **9c** y 1-naftil **9i** sulfonamidas (entradas 4 y 10), siendo (*S*)-1-fenilpropanol el enantiómero mayoritario en ambos casos, probablemente porque estas dos sulfonamidas **9c** y **9i** presentan en su estructura la combinación óptima de efectos electrónicos (electrodonadores) y rigidez conformacional requeridos en la formación de un catalizador quiral eficiente para este proceso. En este punto, se realizó sobre el ligando **9i** un pequeño barrido de condiciones experimentales, encontrando que el disolvente más favorable para el proceso es CH₂Cl₂ frente a Et₂O o tolueno [re (Et₂O): 81:19, re (tolueno): 80:20] y que la variación de la estequiometría de ligando al 10% no conduce a una mejora en la enantioselectividad del proceso. Las mejores condiciones están recogidas en la entrada 11, donde el descenso de la cantidad de Ti(O^{*i*}Pr)₄ da lugar a una ligera mejora del enantiocontrol, probablemente por minimizar el proceso racémico llevado a cabo por el ácido de Lewis aquiral.²³⁵

Con la intención de progresar en la capacidad de inducción quiral de este tipo de ligandos sulfinamido-sulfonamida **9**, se realizaron nuevas transformaciones en su estructura. La variación en la naturaleza de R¹, al cambiar el grupo isopropilo por 1-naftilo provocó un descenso brusco de la enantioselectividad al 30% (entrada 14). Por otra parte, el reemplazo de la funcionalidad éster por grupos hidroximetilo o sililoximetilo, con objeto de adicionar nuevos puntos de coordinación adicional al metal²³⁶ (ligandos **103** y **104**) sólo condujo a mezclas racémicas de 1-fenilpropanol (Tabla 4.1, entradas 20 y 21).

Más sorprendente fue el hecho de que ligandos sin azufre quiral, como las bis-sulfonamidas **109a** y **109b** no mostraran control alguno sobre la estereoquímica del proceso (entradas 18 y 19). Estos resultados experimentales revelaban una cooperación fundamental entre las funcionalidades sulfinamida y sulfonamida, de manera que la ausencia de cualquiera de ellas bloquea la formación del catalizador quiral. A la vista de la gran influencia del grupo sulfinamido en

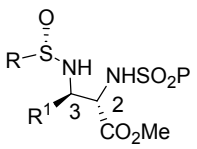
















































²³⁴ (a) Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2665-2668. (b) Rajaram, S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5473-5475.

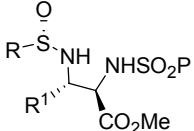



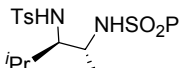

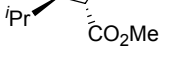


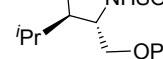
²³⁵ Es conocido que el Ti(O^{*i*}Pr)₄ en combinación con R₂Zn genera R-Ti(O^{*i*}Pr)₃, especie aquiral que reacciona con aldehídos para generar alcoholes racémicos. Ver: Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7473-7484.

²³⁶ Mao, J.; Wan, B.; Zhang, Z.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 225, 33-37.

el proceso, decidimos modificar también el resto R sobre el grupo sulfinilo. Mientras que el cambio de tolilo a mesilo condujo a un ligero aumento en el exceso enantiomérico (comparar entradas 10 y 15), el resto 2-metoxi-1-naftilo provocó el efecto contrario (entrada 16).

Tabla 4.1 Adición enantioselectiva de Et₂Zn (1.5 equiv) a benzaldehído empleando Ti(O^{*i*}Pr)₄ (1.2 equiv) y ligandos **9**, **103**, **104** y **109** (0.05 equiv).

Entr	Ligando ^a				Conv (%) ^b	(S:R) ^c	ee (%)
1		9a , R = 	R ¹ = 	P = 	71	60:40 ^d	20
2		9a , R = 	R ¹ = 	P = 	100	70:30	40
3		9b , R = 	R ¹ = 	P = 	76	72:28	44
4		9c , R = 	R ¹ = 	P = 	100	80:20	60
5		9d , R = 	R ¹ = 	P = 	50	72:28	44
6		9e , R = 	R ¹ = 	P = 	64	47:53	6
7		9f , R = 	R ¹ = 	P = 	76	72:28	44
8		9g , R = 	R ¹ = 	P = 	100	73:27	46
9		9h , R = 	R ¹ = 	P = 	70	55:45	10
10		9i , R = 	R ¹ = 	P = 	100	84:16	68
11		9i , R = 	R ¹ = 	P = 	100	87:13 ^e	74
12		9j , R = 	R ¹ = 	P = 	66	59:41	18
13		9j' , R = 	R ¹ = 	P = 	100	60:40	20
14		9k , R = 	R ¹ = 	P = 	91	65:35	30
15		9l , R = 	R ¹ = 	P = 	100	87:13	74
16		9m , R = 	R ¹ = 	P = 	100	75:25	50

Entr	Ligando ^a		Conv (%) ^b	(S: <i>R</i>) ^c	ee (%)
17		9m' , R =  R ¹ =  P = 	100	42:58	16
18		109a , P = 	100	50:50	0
19		109b , P = 	82	52:48	4
20		103 , P = H	91	50:50	0
21		104 , P = OTBS	80	53:47	6

^a Sobre una disolución de **9**, **103**, **104** y **109** en CH₂Cl₂ se añadieron: 1) Et₂Zn; 2) Ti(OⁱPr)₄; 3) PhCHO.

^b Conversiones determinadas por integración del espectro de ¹H RMN del crudo.

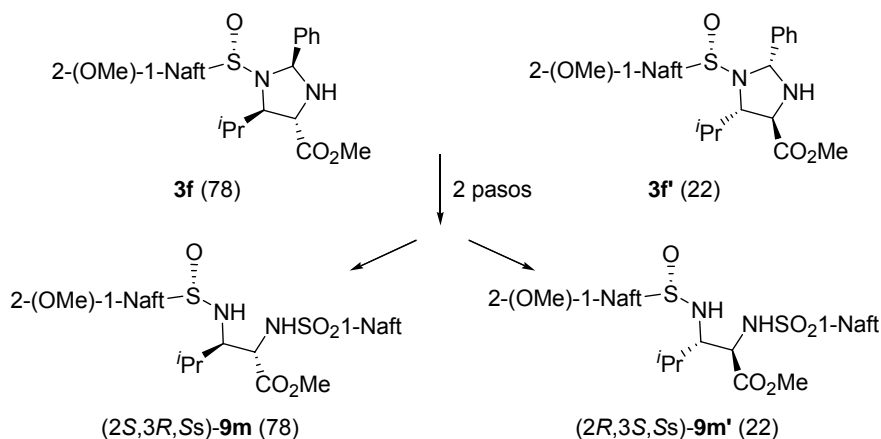
^c Relación enantiomérica determinada por HPLC quiral (Chiralcel OD).

^d Secuencia de adición de reactivos sobre **9a** en CH₂Cl₂: 1) Ti(OⁱPr)₄; 2) Et₂Zn; 3) PhCHO.

^e Cuando la cantidad de Ti(OⁱPr)₄ se redujo a 0.8 equiv, la selectividad aumentó ligeramente a 87:13 (S:R).

Finalmente, para profundizar en el entendimiento del papel del grupo sulfinilo quiral en la catálisis se examinó el comportamiento de los ligandos (2*S*,3*R*,*Ss*)-**9m** y (2*R*,3*S*,*Ss*)-**9m'** (Esquema 4.22). Estos ligandos se prepararon de forma análoga al resto de sulfonamidas **9**, a partir de la mezcla 78:22 de imidazolidinas **3f:3f'** obtenidas en la etapa de ciclación inicial, que se sometió a la hidrólisis selectiva del aminal con H₃PO₄ acuoso en THF, para dar una mezcla de *N*-sulfinil diamino ésteres **7f/7f'** que se sulfiniló con cloruro de 1-naftalenosulfinilo. Las sulfinamido-sulfonamidas **9m** y **9m'** se separaron y caracterizaron, evaluando después su comportamiento como ligandos.

Esquema 4.22



Al cambiar la configuración relativa del esqueleto carbonado respecto a la sulfinamida quiral en (2*R*,3*S*,*Ss*)-**9m'**, la enantioselectividad en la etilación de benzaldehído disminuyó bruscamente a 16% a favor del (*R*)-1-fenilpropanol (comparar entradas 16 y 17). Este resultado revela que, aunque la sulfinamida ejerce un control muy importante en el curso estereoquímico, no es el único centro quiral que influye en el proceso, de manera que existe una combinación de configuraciones de los centros quirales del ligando favorable para la catálisis enantioselectiva y otra no favorable, que determina la magnitud y sentido de la enantioselección.

Por último, el ligando **9i** se ha empleado en la reacción de etilación de aldehídos aromáticos (Tabla 4.2), encontrando en todos los casos un enantiocontrol menor que en la síntesis de 1-fenilpropanol.

Tabla 4.2

Entrada	R	Conversion ^b (%)	er (<i>S</i> : <i>R</i>)	ee (%)
1	4-ClC ₆ H ₄	100	77:23 ^c	54
2	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	26	63:37 ^c	26
3	1-Naft	85	75:25 ^d	50

^a 1.5 equiv Et₂Zn, 1.2 equiv Ti(O^{*i*}Pr)₄, 0.05 equiv **9i**, CH₂Cl₂, ta, 24h.

^b Conversión determinada por integración del espectro de ¹H RMN del crudo.

^c ee determinado por integración del espectro de ¹H RMN de los ésteres del (+)-MPA.

^d ee determinado por HPLC (Chiralcel OD).

4.4.3. Racionalización de resultados.

Basándonos en estudios previos de alquilaciones enantioselectivas y a falta de rayos X de complejos de **9i** con el metal, proponemos la formación de especies catalíticas bimetalicas del tipo **IV** y **IW** con el objetivo de justificar los diferentes resultados obtenidos (Figura 4.15).^{211,216,237} En ellas, el ligando quiral (**9i**) se coordinaría al átomo de titanio situando todos los sustituyentes en una disposición relativa *anti*, de manera que los grupos sulfinamido y sulfonamido se instalarían en caras opuestas del complejo. La diferente naturaleza estereoelectrónica de ambos grupos funcionales sulfinamida y sulfonamida deben conferir distintos ambientes estereoelectrónicos en cada uno de los planos del complejo, lo que podría ser el origen de la enantiodiscriminación y del diferente comportamiento mostrado por ligandos sulfinamido-sulfonamida (**9a,i**) y bis-sulfonamida (**109a,b**).

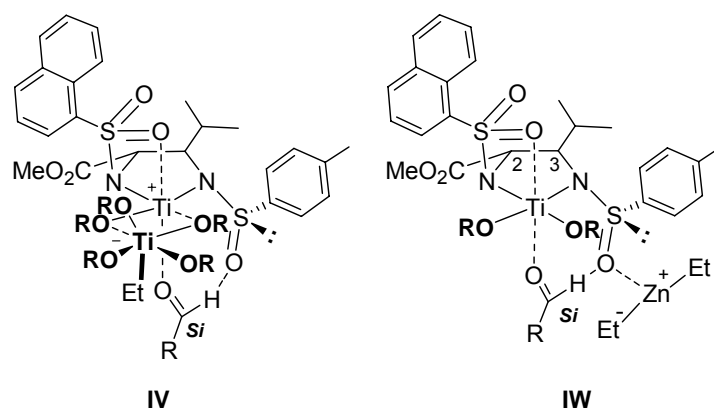
²¹¹ Pritchett, S.; Woodmansee, D.; Gantzel P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423-6424.

²¹⁶ Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739-749.

²³⁷ (a) Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Salvadori, P. *Organometallics*, **2004**, *23*, 4223-4229. Publicaciones recientes acerca de complejos de titanio de sulfonamidas acíclicas aplicados a este proceso: (b) ver referencias 202b: Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208, y 215; Costa, A. M.; García, C.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6442-6446. (c) Armistead, L. T.; White, P. S.; Gagné, M. R. *Organometallics* **1998**, *17*, 216-220.

En estos intermedios es muy probable que uno de los oxígenos del grupo sulfonamido se encuentre coordinado al átomo de titanio bloqueando la cara β del complejo, permitiendo el acceso del aldehído por la cara α . La baja enantioselectividad de las bis-sulfonamidas **109a** y **109b** (*S*:*R*, 50:50), junto con el cambio de magnitud y sentido en la enantioselectividad mostrado por **9m'** (*S*:*R* 42:58) indicarían el papel crucial del grupo sulfinamida en el proceso catalítico. En este tipo de intermedios, la adición del grupo etilo a la cara *si* del aldehído se produciría, bien a través de un segundo átomo de titanio (**IV**)^{202b,218} o directamente desde una molécula de Et₂Zn (**IW**)^{236,238} que participa en el complejo, coordinada a través del grupo sulfinamida. La presencia de un enlace de hidrógeno adicional entre la sulfinamida y el aldehído contribuiría a la organización de la aproximación de los reactivos.

Figura 4.15



En términos generales, un estado de transición de este tipo explicaría gran parte de los resultados experimentales encontrados. A excepción del grupo sulfonamido, la presencia de grupos voluminosos en C-2 [OTBS y OH, probablemente como $-\text{O}-\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3$], C-3 (1-Naft) o sulfinilo [2-(OMe)-1-Naft], contribuyen a un deterioro de la actividad catalítica, probablemente bloqueando la entrada del aldehído por la cara α (para sustituyentes en C-2) o aumentando la interacción estérica entre el sustituyente en C-3 y el grupo aromático del sulfinilo. Por el contrario, parece necesario un mayor volumen estérico sobre el azufre del sulfonamido (2,4,6- $(^i\text{Pr})_3\text{-C}_6\text{H}_2$ y 1-Naft), lo cual contrasta con algunos precedentes donde sulfonamidos *o*-sustituidos provocan disminuciones bruscas en la enantioselectividad.^{211,215} Esto podría justificarse teniendo en cuenta que en ligandos bis-sulfonamida un resto SO_2R debe desplazarse para facilitar el acceso del

^{202b} Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126-2208.

²¹⁸ (a) Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2003**, 22, 5193-5200. (b) Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2004**, 23, 580-588.

²³⁶ Mao, J.; Wan, B.; Zhang, Z.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 225, 33-37.

²³⁸ Di Mauro, E. F.; Kozlowski M.C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3781-3784.

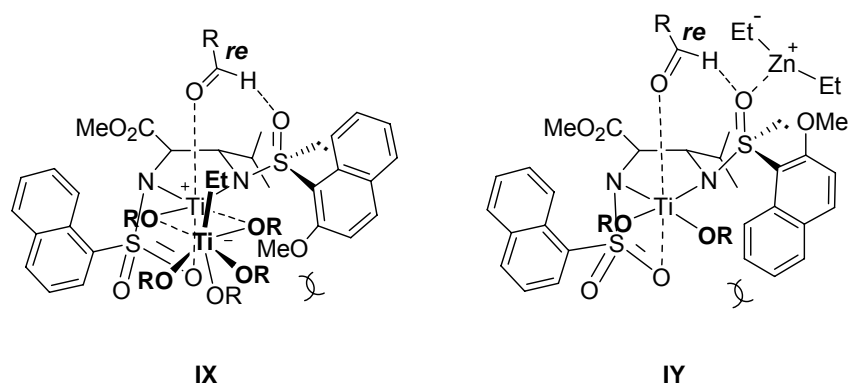
²¹¹ Pritchett, S.; Woodmansee, D.; Gantzel P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6423-6424.

²¹⁵ Costa, A. M.; García, C.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6442-6446.

aldehído, mientras que en nuestro caso un aumento del impedimento estérico puede conducir a un mayor bloqueo del sitio de enlace (no deseado) del aldehído. Por otra parte, los grupos que aportan una mayor densidad electrónica podrían contribuir a una mayor fortaleza de enlace oxígeno (sulfonamido)-titanio. Ambos efectos parecen favorecer la entrada mayoritaria del aldehído por la cara donde se encuentra el grupo sulfinamido.

Además, se ha observado una influencia decisiva en el sentido y magnitud del enantiocontrol del proceso al modificar las configuraciones de los carbonos C-2 y C-3. Como se observa en la Figura 4.16, para el ligando **9m'**, la disposición relativa *anti* del esqueleto carbonado quiral obligaría a situar el grupo sulfonamido en la cara α y el grupo sulfinilo en la cara β . De esta manera, el resto 2-(OMe)-1-Naft queda orientado hacia el plano de aproximación del grupo etilo, apareciendo una nueva interacción estérica del resto sobre el azufre con el grupo isopropóxido del titanio (comparar estados de transición **IV** vs **IX** y **IW** vs **IY**), lo que justificaría la menor enantiodiscriminación observada para el ligando diastereoisómero **9m'**.

Figura 4.16



4.4.4. Estudios preliminares de otros procesos de catálisis.

Dentro de este capítulo también se ha examinado de forma preliminar la actividad de este tipo de ligandos en otros procesos catalíticos como la transferencia asimétrica de hidrógeno en cetonas proquirales,²³⁹ la adición de Et_2Zn a sulfoniminas²⁴⁰ o la reacción aldólica tipo Mukaiyama.²⁴¹ Las condiciones y ligandos evaluados se muestran de forma concisa en el Esquema 4.23. Dada la similitud del ligando **111** con la sulfonamida TsDPEN, aplicada con éxito en la reducción de cetonas, se preparó en un paso por desulfinilación de **9a** con $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{MeOH}$, para su evaluación en estos procesos. Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado obtener

²³⁹ Cheung, F. K.; Lin, C.; Minissi, F.; Lorente Criville, A.; Graham, M. A.; Fox, D. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4659-4662.

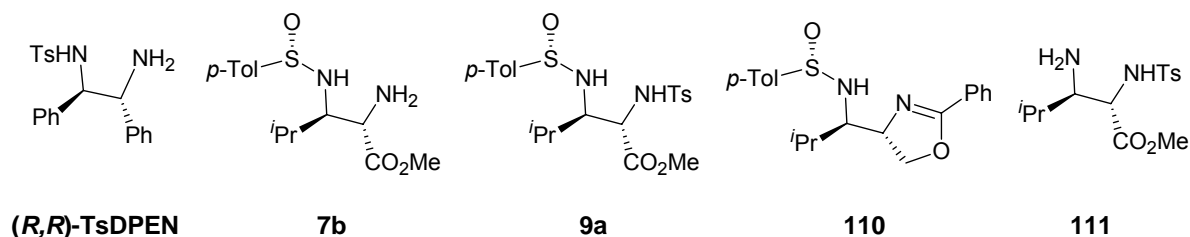
²⁴⁰ Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874-2886.

²⁴¹ Sedelmeier, J.; Hammerer, T.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 917-920.

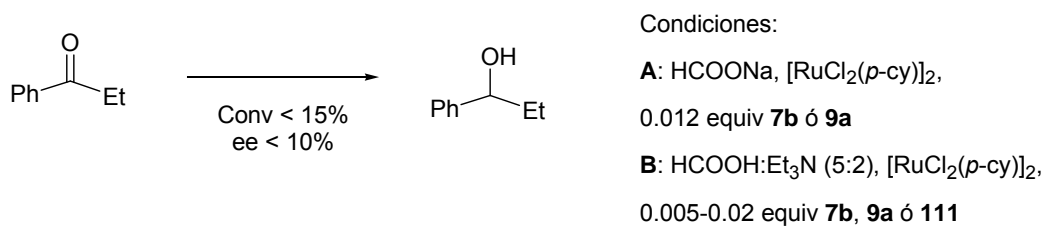
resultados destacados al incorporar estas diaminas quirales respecto a las reacciones en ausencia de ligando.

Esquema 4.23

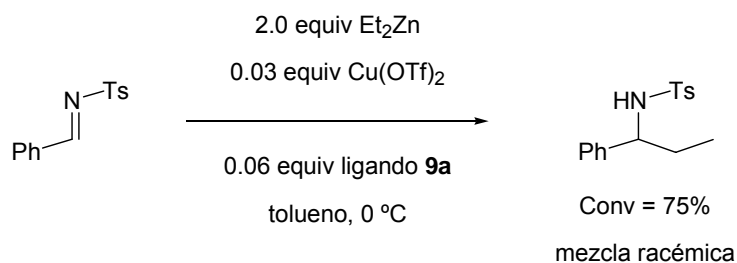
Ligandos



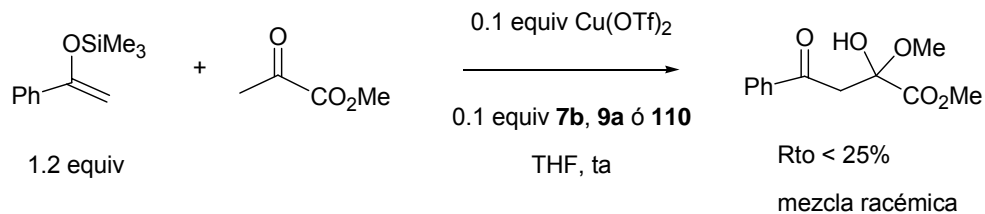
Transferencia asimétrica de hidrógeno



Adición de Et_2Zn a sulfoniminas



Reacción aldólica tipo Mukaiyama



4.5. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha llevado a cabo la síntesis de una amplia colección de ligandos tipo sulfonamida **IU** y su posterior evaluación en la alquilación enantioselectiva de aldehídos empleando Et_2Zn y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Se ha realizado un estudio sistemático de los requisitos estructurales necesarios para generar especies metálicas *in situ* con capacidad de inducción quiral en el proceso de adición. La metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación ha permitido rediseñar los ligandos que ofrecían mejores enantioselectividades para optimizar el proceso catalítico. Aún así, las enantioselectividades conseguidas para estos ligandos son moderadas en comparación con otros ligandos descritos, quedando abierta la posibilidad de futuras modificaciones y/o distintos procesos catalíticos donde nuestros diamino compuestos puedan participar. A modo de resumen se muestran en el Esquema 4.24 algunas de las modificaciones que han generado resultados más significativos, así como los puntos estructurales que han resultado claves en este proceso.

Publicaciones recientes relacionadas con el comportamiento de bis-sulfonamidas y β -hidroxi sulfonamidas en este proceso, junto con el análisis de los resultados experimentales en la catálisis y en los estudios de ^1H RMN, nos ha llevado a proponer los complejos intermedios descritos en la Figura 4.13 como responsables de la enantiodiscriminación observada en la etilación de benzaldehído. Éstos podrían justificar el diferente comportamiento de estas sulfonamidas quirales frente a ligandos tipo bis-sulfonamida, ampliamente estudiados en la bibliografía.

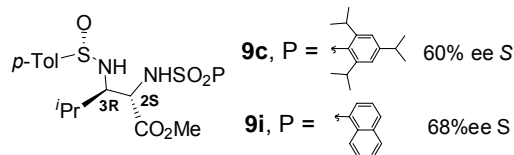
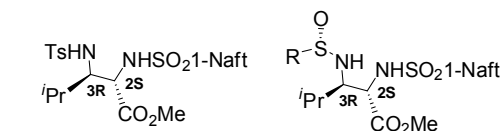
Esquema 4.24

GRUPO SULFINAMIDA

1. En ausencia de sulfinamida no hay catálisis enantioselectiva.
2. Enantioselectividad: Mes > *p*-Tol > 2-(OMe)-1-Naft.

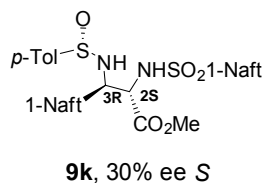
GRUPO SULFONAMIDA

3. En ausencia de sulfonamida no hay catálisis enantioselectiva. Grupos sulfonamido favorables: restos aromáticos voluminosos.

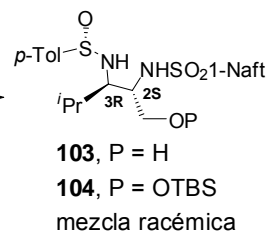


SUSTITUYENTE EN C-3

4. Restos voluminosos en C-3 provocan disminuciones bruscas en la enantioselectividad.



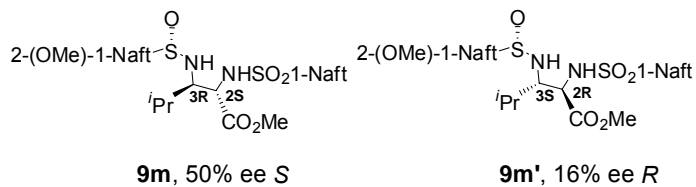
SUSTITUYENTE EN C-2



5. El cambio de la funcionalidad éster a hidroxilo o silil éter bloquea el proceso.

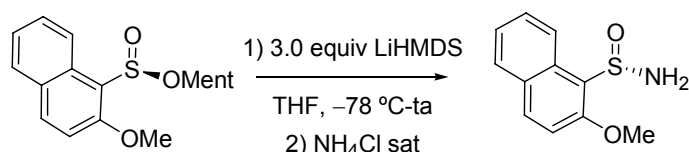
CONFIGURACIÓN C-2/C-3

6. La configuración 2*S*/3*R* ofrece mejores resultados de enantioselectividad frente a la 2*R*/3*S*, para la configuración del grupo sulfinilo quiral empleada (*S*_s).



4.6. PARTE EXPERIMENTAL.**4.6.1. Síntesis de productos de partida.**

La síntesis de las sulfinamidas y sulfiniminas de partida se llevó a cabo siguiendo procedimientos estándar.^{242,95} La síntesis de la (+)-(*S*)-*N*-[(1*E*)-2-metilpropiliden]mesitilsulfinamida [(*S*)-**1e**] está detallada en la parte experimental del capítulo 2 de la memoria (2.6.2.2). Los compuestos **3cd**,¹⁶ **5a**,¹⁶ **5b**,^{77b} **7cd**,^{77a} **8b**,^{77a} **8c**²³⁰ y **10**^{77a} se prepararon de acuerdo a procedimientos previamente publicados. A continuación se detallan únicamente los productos descritos aquí por primera vez.

4.6.1.1. Síntesis de (–)-(*S*)-2-metoxi-1-naftilsulfinamida.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de 2-metoxi-1-naftilsulfonato de mentilo²⁴³ (1.12 g, 3.11 mmol) en THF (12 mL) a –45 °C se adicionaron lentamente 3.0 equiv de una disolución 0.75 M previamente preparada de LiHMDS a 0 °C [3.1 equiv de (Me₃Si)₂NH en THF (0.5 mL/mmol) y 3.0 equiv de ^{*n*}BuLi en hexano 1.6 M] (12 mL) y se dejó alcanzar temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCF hasta ver la desaparición del producto de partida (16 h), se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol) y H₂O (0.6 mL/mmol) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el crudo de reacción, que se purificó por cromatografía en columna (30-90% EtOAc:CH₂Cl₂) para obtener una fracción de sulfinamida (650 mg, 94%) como un sólido blanco.

Datos de (–)-(*S*)-2-metoxi-1-naftilsulfinamida:^{242a} *R*_f 0.07 (60% EtOAc:CH₂Cl₂). P.f.: 128 °C. [α]_D²⁰ –79.8 (*c* = 0.98). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.10 (s, 3 H, OMe), 5.20 (s a, 2 H, NH₂), 7.32 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, Ar-H), 7.40 (ddd, 1 H, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, Ar-H), 7.55 (ddd, 1 H, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, Ar-H), 7.80 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 0.5 Hz, Ar-H), 7.93 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, Ar-H), 8.57 (dd, 1

²⁴² (a) Davis, F. A.; Mohanty, P. K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1290-1296. (b) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403-1406.

⁹⁵ Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2779-2786.

¹⁶ Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Guerrero-Strachan, C.; Alonso, M.; Tortosa, M.; Flores, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fonseca, I.; André, I.; Rodríguez, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2867-2876.

^{77b} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A.; Tortosa, M.; López-Rodríguez, M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1442-1448.

^{77a} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; García, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542-1547.

²³⁰ Tesis doctoral Ana Belén García García, CSIC, 2003.

²⁴³ Pyne, S. G.; Hajipour, A. R.; Prabakaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 645-648.

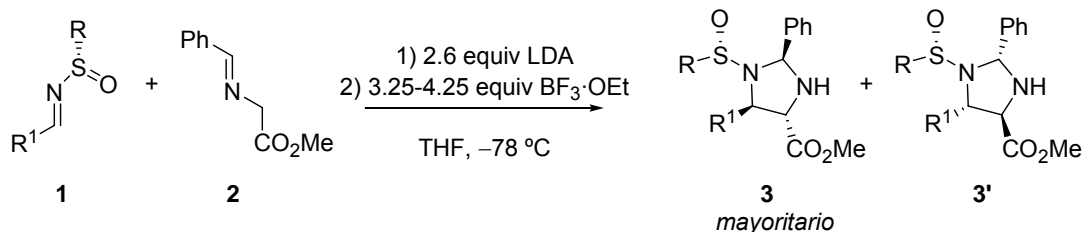
H, $J = 8.5, 0.7$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 56.9, 113.6, 122.1, 124.6, 126.5, 128.1, 128.6, 128.9, 130.6, 133.4, 155.5. IR (KBr): 3435, 3337, 3217, 2924, 2853, 1621, 1589, 1562, 1507, 1468, 1336, 1274, 1253, 1149, 1069, 1052, 1015, 809, 745 cm^{-1} . EM (ES): 465 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 244 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 222 $[\text{M}+1]^+$. Anal calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.33; S, 14.49. Encontrado: C, 59.60; H, 4.97; N, 6.54; S, 14.31.

4.6.1.2. Síntesis de (+)-(S)-*N*-[(1*E*)-2-metilpropiliden]-2-metoxi-1-naftilsulfinamida, **1f**.

A partir de (–)-(S)-2-metoxi-1-naftilsulfinamida (apartado 4.6.1.1.) (480 mg, 2.17 mmol, 1.0 equiv), isobutiraldehído (0.2 mL, 2.17 mmol, 1.0 equiv) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2.3 mL, 10.85 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general [detallado en la parte experimental del capítulo 2 (2.6.2.1), 6 h], y mediante purificación por cromatografía en columna (60% CH_2Cl_2 :Hex- CH_2Cl_2), se obtuvo una fracción de sulfinimina **1f** como un sólido anaranjado (520 mg, 87%).

Datos de **1f**: R_f 0.27 (5% EtOAc: CH_2Cl_2). P.f.: 118–120 °C. $[\alpha]_D^{20} +259.4$ ($c = 0.72$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.13 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 1.17 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me ^iPr), 2.76 (m, 1 H, CH ^iPr), 3.98 (s, 3 H, OMe), 7.26 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 7.36 (m, 1 H, Ar-H), 7.48 (m, 1 H, Ar-H), 7.78 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.94 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, Ar-H), 8.38 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, CH=N), 8.48 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 18.9, 19.1, 34.8, 56.7, 113.1, 121.8, 122.1, 124.3, 127.8, 128.7, 129.2, 131.3, 134.6, 157.1, 172.3. IR (KBr): 2967, 2931, 2865, 2841, 1619, 1592, 1562, 1506, 1467, 1428, 1336, 1272, 1251, 1149, 1134, 1065, 1024, 982, 896, 811, 747 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd: 573.1858. Encontrado: 573.1854. Anal calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09; S, 11.64. Encontrado: C, 65.06; H, 5.98; N, 5.12; S, 11.48.

4.6.1.3. Procedimiento general para la síntesis de *N*-sulfinil imidazolidinas.

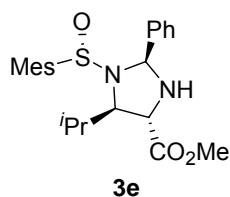


Se generó una disolución de LDA [2.6 equiv de $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ en THF (5 mL/mmol) y 2.2 equiv de $^n\text{BuLi}$ en hexano 1.6 M] a -10°C bajo atmosfera de argón. La disolución se enfrió hasta -78°C y tras 30 minutos de agitación, se adicionó lentamente una disolución de 2.0 equiv de 2-(bencilidenamino)acetato de metilo **2** en THF (5 mL/mmol) observándose una coloración naranja intensa. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos manteniendo la temperatura y se adicionó una disolución de 1.0 equiv de sulfinimina **1** en THF (5 mL/mmol), presecada sobre tamiz

molecular 4 Å, y 3.25-4.25 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ recién destilado. La mezcla se agitó a -78°C hasta la desaparición de la sulfinimina de partida seguida por CCF. La reacción se hidrolizó a baja temperatura con una disolución de NaHCO_3 al 5% (10 mL/mmol) y cuando la mezcla alcanza los 0°C se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se mantuvo en disolución de CHCl_3 0.1 M, con 0.5 equiv de PhCHO y MgSO_4 (1.3 g/mmol) durante 2-4 días y se purificó por cromatografía en gel de sílice desactivada con Et_3N con la mezcla adecuada de eluyentes.

4.6.1.4. Síntesis de (+)-[(2*S*,4*S*,5*R*,*S*_s)-2-fenil-5-isopropil-1-mesitilsulfinil-imidazolidin-4-il]carboxilato de metilo, **3e**.

A partir de una disolución de LDA [$i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.57 mL, 4.07 mmol, 2.6 equiv) en THF y $n\text{BuLi}$ (0.15 mL, 3.45 mmol, 2.2 equiv)], α -iminoéster (556 mg, 3.14 mmol, 2.0 equiv), (+)-(*S*)-2,4,6-trimetil-*N*-[(1*E*)-2-metilpropiliden]bencenosulfinamida **1e** (372 mg, 1.57 mmol, 1.0 equiv) y 4.25 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.85 mL, 6.66 mmol), según el procedimiento general (15 min), se obtuvo después de 4 días en disolución de CHCl_3 un crudo de reacción donde únicamente se distinguía la imidazolidina **3e**. Tras cromatografía en columna con gel de sílice desactivada (CH_2Cl_2 -40% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una fracción parcialmente impura de producto como un aceite amarillo (380 mg, 58%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

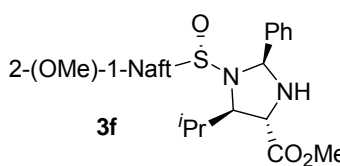


Datos parciales de **3e** sacados de la fracción impura: R_f 0.36 (20% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]^{20}_D +94.6$ ($c = 1.6$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.28 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me $i\text{Pr}$), 0.79 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me $i\text{Pr}$), 1.15 (m, 1 H, CH $i\text{Pr}$), 2.22 (s, 10 H, Me Ar $\times 3$ + NH), 3.82 (s, 4 H, H-4 + OMe), 3.93 (dd, 1 H, $J = 8.8, 2.7$ Hz, H-5), 5.77 (s, 1 H, H-2), 6.74 (s, 2 H, Ar-H), 7.24-7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.52 (m, 2 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.1, 19.2, 19.3, 20.9 (2 C), 32.9, 52.5, 63.5, 67.1, 80.4, 127.3 (4 C), 128.2 (5 C), 134.5, 140.5, 140.7, 172.7 (C=O). IR (película): 3335, 2956, 1739, 1602, 1455, 1435, 1206, 1092, 901, 700 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 415.2055. Encontrado: 415.2068.

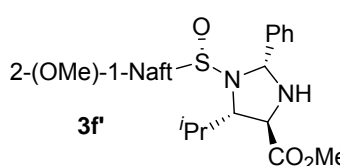
4.6.1.5. Síntesis de [(2*S*,4*S*,5*R*,*S*_s)-2-fenil-5-isopropil-1-(2-metoxi-1-naftilsulfinil)-imidazolidin-4-il]carboxilato de metilo, **3f** y [(2*R*,4*R*,5*S*,*S*_s)-2-fenil-5-isopropil-1-(2-metoxi-1-naftilsulfinil)-imidazolidin-4-il]carboxilato de metilo, **3f'**.

A partir de una disolución de LDA [$i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.034 mL, 0.31 mmol, 2.6 equiv) en THF y $n\text{BuLi}$ (0.13 mL, 0.21 mmol, 2.2 equiv)], α -iminoéster (33 mg, 0.19 mmol, 2.0 equiv), (+)-(*S*)-*N*-[(1*E*)-2-metilpropiliden]-2-metoxi-1-naftilsulfinamida **1f** (26 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) y 3.25 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.039 mL, 0.31 mmol), según el procedimiento general (1 h), se obtuvo después de 4

días en disolución de CHCl_3 una mezcla inseparable 78:22 de las imidazolidinas **3f** y **3f'**. Tras purificación por cromatografía en columna con gel de sílice desactivada (60% Et_2O :Hex- Et_2O) se obtuvo la mezcla de imidazolidinas como un aceite amarillo (20 mg, 49%).

3f 

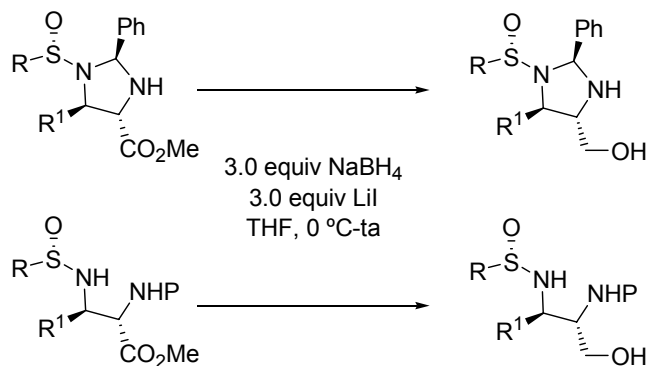
Datos de **3f**: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.25 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me ^iPr), 0.65 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me ^iPr), 1.04 (m, 1 H, CH ^iPr), 3.76 (d, 1 H, J = 3.4 Hz, H-4), 3.85 (s, 3 H, OMe), 3.89 (s, 3 H, OMe), 4.14 (dd, 1 H, J = 8.8, 3.4 Hz, H-5), 5.92 (s, 1 H, H-2), 7.19-7.49 (m, 7 H, Ar-H), 7.61-7.93 (m, 4 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.1, 19.3, 33.0, 52.5, 56.4, 64.0, 68.5, 80.7, 112.3, 122.8, 124.2, 126.1, 127.0 (2 C), 127.5, 127.7, 127.8, 128.0 (2 C), 128.4, 128.5, 134.2, 140.9, 156.3, 172.7 (C=O). HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 453.1848. Encontrado: 453.1873.

3f' 

Datos parciales de **3f'**: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.90 (s, 3 H, OMe), 6.20 (s, 1 H, H-2).

4.6.2. Síntesis de ligandos quirales.

4.6.2.1. Procedimiento general de reducción con NaBH_4/LiI .



Un matraz provisto de agitador magnético, séptum y bajo atmósfera de argon se cargó con THF anhidro (2 mL/mmol), 3.0 equiv de LiI y 3.0 equiv de NaBH_4 . La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de 1.0 equiv del correspondiente éster en THF (6 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó de 0 °C a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida (CCF), se hidrolizó con disolución acuosa de NaHCO_3 al 5% (2 mL/mmol) y se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL/mmol). La suspensión resultante se filtró a través de celita lavando varias veces el residuo con CH_2Cl_2 (8 mL/mmol) y se separaron fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 8 mL/mmol) y la fase orgánica final se lavó con disolución saturada de NaCl (4

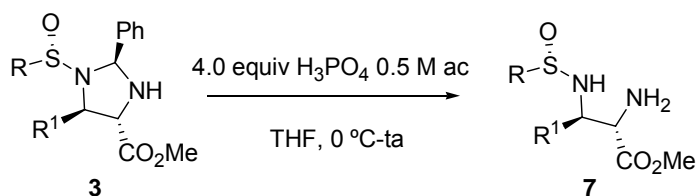
mL/mmol), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un crudo que se purificó por cromatografía en columna usando la mezcla adecuada de eluyentes.

4.6.2.2. Síntesis de (+)-[(2*S*,4*S*,5*R*,*S*_s)-2-fenil-5-isopropil-1-(*p*-tolilsulfinil)-imidazolidin-4-il]metanol, **4a**.

A partir de la imidazolidina **3b** (108 mg, 0.279 mmol, 1.0 equiv), Lil (112 mg, 0.838 mmol, 3.0 equiv) y NaBH₄ (32 mg, 0.838 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h), tras purificación por cromatografía en columna (40-80% EtOAc:Hex) se obtuvo el alcohol **4a** (85 mg, 85%) como un sólido blanco que se recrystalizó en Et₂O:Hex (1:1).

Datos de **4a**: *R_f* 0.26 (5% MeOH:CH₂Cl₂). P.f.: 105-106 °C. $[\alpha]_D^{20} +56.6$ (*c* = 2.62). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz)-irradiaciones selectivas δ 0.36 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.67 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.74 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.88 (s, 1 H), 3.28 (dd, 1 H, *J* = 4.7, 2.8 Hz, H-4), 3.49 (dd, 1 H, *J* = 5.9, 2.9 Hz, H-5), 3.64 (dd, 1 H, *J* = 11.4, 4.8 Hz, CH₂OH), 3.75 (dd, 1 H, *J* = 11.4, 7.3 Hz, CH₂OH), 5.72 (s, 1 H, H-2), 7.25-7.62 (m, 9 H, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 17.4 (Me ^{*i*}Pr), 19.7 (Me ^{*i*}Pr), 21.4 (Me *p*-Tol), 31.6 (CH ^{*i*}Pr), 59.8 (C-O), 61.8 (C-N), 63.0 (C-N), 80.8 (C-2), 125.2 (2 C), 127.1 (2 C), 128.6, 128.6 (2 C), 129.5 (2 C), 139.7, 140.3, 141.8. IR (KBr): 3401, 2960, 2927, 2869, 1641, 1490, 1450, 1385, 1201, 1085, 1046, 1013, 916, 812, 745, 699 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₂₀H₂₇N₂O₂S [M+H]⁺ calcd: 359.1793. Encontrado: 359.1803.

4.6.2.3. Procedimiento general de hidrólisis selectiva del aminor. Síntesis de *N*-sulfinil diamino ésteres **7**.



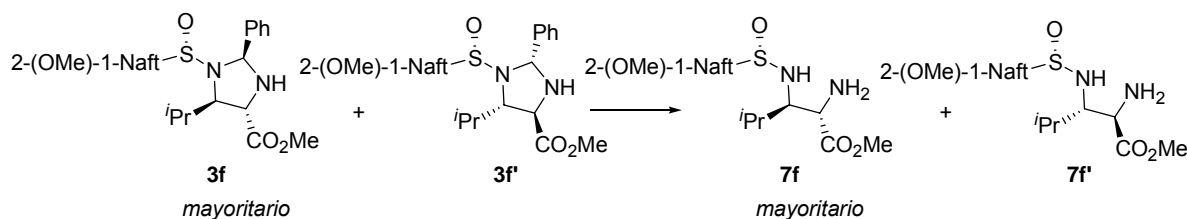
Sobre una disolución de 1.0 equiv de imidazolidina **3** en THF (18 mL/mmol), se adicionaron 4.0 equiv de una disolución acuosa 0.5 M de H₃PO₄ a 0 °C. La reacción se agitó hasta temperatura ambiente y se siguió por CCF de alícuotas neutralizadas con NaHCO₃ sólido hasta la desaparición del producto de partida. La mezcla se diluyó con Et₂O (5 mL/mmol), se separaron ambas fases y la fase acuosa se basificó con K₂CO₃ sólido hasta pH = 10-11, se agitó durante 5 minutos y se extrajo 3 veces con CHCl₃ (10 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el crudo de reacción. Tras purificación en columna se obtuvo **7** totalmente puro.

4.6.2.4. Síntesis de (+)-[(2*R*,3*R*,*S*_s)-2-amino-3-mesitilsulfinilamino-4-metil]pentanoato de metilo, **7e**.

A partir de **3e** (264 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv) y H₃PO₄ ac (5.1 mL, 2.55 mmol, 4.0 equiv), según el procedimiento general (18 h) se aisló **7e** (125 mg, 60%) como un aceite incoloro tras purificación en columna (CH₂Cl₂-10% EtOH:CH₂Cl₂).

Datos de **7e**: *R_f* 0.34 (5% EtOH:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +136.9$ (*c* = 1.69). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.00 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.08 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.60 (s, 2 H, NH₂), 1.87 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.24 (s, 3 H, Me Ar), 2.53 (s, 6 H, Me Ar), 3.50 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 2.7 Hz, H-3), 3.62 (d, 1 H, *J* = 2.7 Hz, H-2), 3.72 (s, 3 H, OMe), 4.47 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, NH), 6.81 (s, 2 H, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.3, 19.5, 19.8, 20.7, 30.6, 51.9, 51.9, 55.4, 63.3, 130.6 (2 C), 135.9 (2 C), 138.7, 140.2, 174.9 (C=O). IR (película): 3233, 2958, 2926, 1739, 1602, 1436, 1225, 1071, 851, 755 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₁₆H₂₇N₂O₃S [M+H]⁺ calcd: 327.1742. Encontrado: 327.1737.

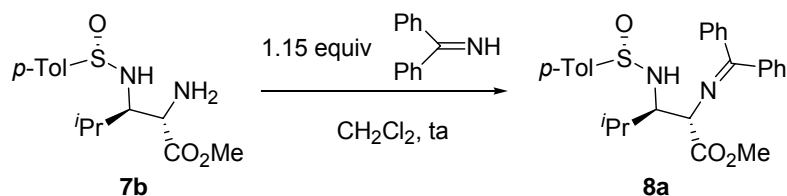
4.6.2.5. Síntesis de [(2*S*,3*R*,*S_s*)-2-amino-4-metil-3-(2-metoxi-1-naftilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **7f** y [(2*R*,3*S*,*S_s*)-2-amino-4-metil-3-(2-metoxi-1-naftilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **7f'**.



A partir de una mezcla 78:22 de imidazolidinas **3f:3f'** (13 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) y H₃PO₄ acuoso (0.21 mL, 0.11 mmol, 4.0 equiv), según el procedimiento general (6 h) se aisló una fracción 78:22 prácticamente pura de *N*-sulfinil diamino ésteres **7f:7f'** (9 mg, 70%) como un aceite incoloro que se empleó directamente sin purificación.

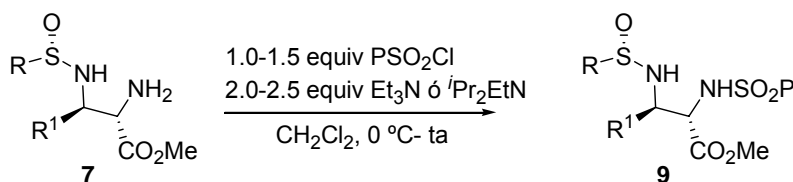
Datos parciales de **7f**: *R_f* 0.26 (5% EtOH:CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.07 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.20 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.94 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.54 (m, 1 H, H-3), 3.62 (d, 1 H, *J* = 2.9 Hz, H-2), 4.08 (s, 3 H, OMe), 5.89 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, NH), 7.30 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 2.0 Hz, Ar-H), 7.37 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 1.0 Hz, Ar-H), 7.53 (dt, 1 H, *J* = 7.1, 1.5 Hz, Ar-H), 7.79 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.90 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz, Ar-H), 8.53 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, Ar-H).

Datos parciales de **7f'**: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.99 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.98 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 6.21 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, NHSO), 8.61 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H).

4.6.2.6. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-*N*-difenilmetilen-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **8a.**

Sobre una disolución del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (86 mg, 0.288 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol) bajo atmósfera de argon, se añadieron 1.15 equivalentes de Ph₂C=NH (0.057 mL, 0.331 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición total del producto de partida (CCF, 22 h). Se eliminó el disolvente a presión reducida y tras cromatografía del crudo (20-50% Et₂O:Hex) se obtuvo **8a** como un sólido blanco (133 mg, 99%).

Datos de **8a**: *R_f* 0.41 (100% Et₂O). P.f.: 47 °C. $[\alpha]_D^{20} +2.2$ (*c* = 1.55). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.75 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.88 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.65 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.72 (m, 1 H, H-3), 3.74 (s, 3 H, OMe), 4.23 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H-2), 5.16 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, NHSO), 7.10 (m, 2 H, Ar-H), 7.28 (m, 4 H, Ar-H), 7.40 (m, 4 H, Ar-H), 7.60 (m, 4 H, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 19.3 (Me ^{*i*}Pr), 19.7 (Me ^{*i*}Pr), 21.3 (Me *p*-Tol), 31.7 (CH ^{*i*}Pr), 52.3 (OMe), 63.9 (C-N), 67.2 (C-N), 125.9 (2 C), 127.2 (2 C), 128.1 (2 C), 128.6 (2 C), 128.9 (2 C), 129.4 (2 C), 130.0, 130.7, 136.3, 139.0, 141.0, 143.3, 171.8 (C=O, C=N). IR (KBr): 3304, 2956, 1742, 1624, 1443, 1197, 1089, 1067, 695 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₂₇H₃₁N₂O₃S [M+H]⁺ calcd: 463.2055. Encontrado: 463.2073. Anal calcd para C₂₇H₃₀N₂O₃S: C, 70.10; H, 6.54; N, 6.06; S, 6.93. Encontrado: C, 69.89; H, 6.62; N, 5.87; S, 7.21.

4.6.2.7. Procedimiento general de síntesis de derivados *N*-sulfonilados de *N*-sulfinil diamino ésteres **7.**

Sobre una disolución de 1.0 equiv del *N*-sulfinil diamino éster **7** en CH₂Cl₂ (3 mL/mmol) a 0 °C se adicionaron 2.0-2.5 equiv de Et₃N o ^{*i*}Pr₂EtN. A continuación se enfrió a -40 °C y se añadió 1.0-1.5 equiv del cloruro de sulfonilo correspondiente. La reacción se dejó agitar y calentar hasta temperatura ambiente y se siguió por CCF. Posteriormente se hidrolizó con disolución acuosa de K₂CO₃ al 50% (15 mL/mmol) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un crudo de reacción, que tras cromatografía en columna permitió obtener el producto completamente puro. **Nota:** la presencia de trazas de agua que pueda generar ácido sulfónico ha conducido de forma esporádica a la epimerización de las sulfinamidas **9** (ver

apartado 4.6.2.18). Co-evaporación azeotrópica del sustrato de partida y PSO_2Cl puro con ciclohexano anhidro previene este proceso.

4.6.2.8. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)-2-(*p*-tolilsulfonilamino)]pentanoato de metilo, **9a**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (31 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 , Et_3N (0.029 mL, 0.21 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de tosilo (20 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (6 h), se aisló el producto **9a** (44 mg, 93%) tras purificación en columna (20-30% EtOAc:Hex) como un sólido blanco.

Datos de **9a**: R_f 0.12 (10% EtOAc: CH_2Cl_2). P.f.: 62 °C. $[\alpha]_D^{20} +6.3$ ($c = 0.87$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.85 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.94 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 1.81 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.41 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.35 (td, 1 H, $J = 8.3, 3.4$ Hz, H-3), 3.49 (s, 3 H, OMe), 4.06 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, NHSO), 4.09 (dd, 1 H, $J = 9.9, 3.4$ Hz, H-2), 5.85 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, NHTs), 7.24-7.30 (m, 4 H, Ar-H), 7.51 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 18.8 (Me ^iPr), 19.8 (Me ^iPr), 21.4 (Me *p*-Tol), 21.5 (Me *p*-Tol), 29.8 (CH ^iPr), 52.6 (OMe), 57.4 (C-N), 61.8 (C-N), 125.7 (2 C), 127.3 (2 C), 129.6 (4 C), 136.8, 140.7, 141.8, 143.7, 170.9 (C=O). IR (KBr): 3275, 2959, 2920, 1747, 1598, 1435, 1338, 1163, 1092, 1035, 814, 775, 667 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 453.1518. Encontrado: 453.1528.

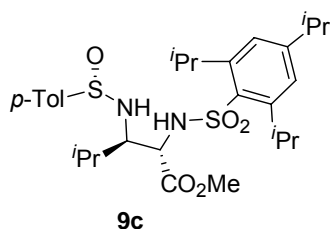
4.6.2.9. Síntesis de (-)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-4-metil-2-metilsulfonilamino-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9b**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (38 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 , $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.043 mL, 0.25 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de mesilo (0.01 mL, 0.13 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (4 h), se aisló el producto **9b** (35 mg, 73%) tras purificación en columna (10-30% EtOAc: CH_2Cl_2) como un aceite blanco.

Datos de **9b**: R_f 0.21 (30% EtOAc: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} -8.7$ ($c = 0.77$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 0.97 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 1.83 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.99 (s, 3 H, Me-Ms), 3.42 (td, 1 H, $J = 8.3, 2.7$ Hz, H-3), 3.77 (s, 3 H, OMe), 4.27 (dd, 1 H, $J = 9.8, 2.9$ Hz, H-2), 4.42 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, NHSO), 5.94 (d, 1 H, $J = 9.7$ Hz, NHMs), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.0 (Me ^iPr), 19.6 (Me ^iPr), 21.4 (Me *p*-Tol), 30.0 (CH ^iPr), 41.6 (Me-Ms), 52.9 (OMe), 57.8 (C-N), 61.4 (C-N), 125.8 (2 C), 129.5 (2 C), 140.4, 141.7, 171.7 (C=O). IR (película): 3271, 2959, 2927, 2876, 1746, 1436, 1327, 1216, 1142, 1087, 1055, 813, 754 cm^{-1} . EM (ES): 775 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 399 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 377 $[\text{M}+1]^+$.

4.6.2.10. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonilamino)]pentanoato de metilo, **9c.**

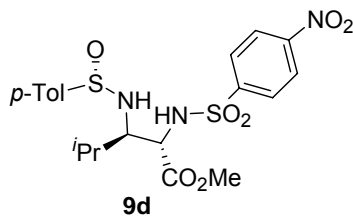
A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (30 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂, Et₃N (0.028 mL, 0.20 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de 2,4,6-tri-*i*-propilfenilsulfonilo (31 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (26 h), se aisló el producto **9c** (56 mg, 99%) tras purificación en columna (5-20% EtOAc:Hex) como un aceite incoloro.



Datos de **9c**: R_f 0.23 (50% Et₂O:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ +53.4 ($c = 0.98$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.76 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.95 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.23 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr-Ar), 1.24 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr-Ar), 1.30 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr-Ar), 1.76 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.87 (m, 1 H, CH Ar), 3.38 (ddd, 1 H, $J = 8.3, 7.1, 4.4$ Hz, H-3), 3.44 (s, 3 H, OMe), 4.11 (m, 2 H, 2 CH Ar), 4.23 (dd, 1 H, $J = 9.3, 4.4$ Hz, H-2), 4.27 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, NHSO), 6.15 (d, 1 H, $J = 9.5$ Hz NHSO₂), 7.14 (s, 2 H, Ar-H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.54 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 18.3 (Me ^{*i*}Pr), 19.6 (Me ^{*i*}Pr), 21.4 (Me *p*-Tol), 23.5 (CH ^{*i*}Pr-Ar), 23.6 (CH ^{*i*}Pr-Ar), 24.7 (2 Me ^{*i*}Pr), 24.9 (2 Me ^{*i*}Pr), 29.8 (CH ^{*i*}Pr), 30.0 (2 Me ^{*i*}Pr), 34.2 (CH ^{*i*}Pr-Ar), 52.3 (OMe), 56.5 (C-N), 61.0 (C-N), 123.6 (2 C), 125.7 (2 C), 129.5 (2 C), 132.9, 140.9, 141.8, 150.2 (2 C), 152.8, 171.1 (C=O). IR (película): 3275, 2956, 2927, 2869, 1747, 1598, 1461, 1429, 1327, 1255, 1197, 1161, 1147, 1085, 1056, 879, 811 cm⁻¹. HRMS (ES) m/z para C₂₉H₄₅N₂O₅S₂ [M+H]⁺ calcd: 565.2770. Encontrado: 565.2788.

4.6.2.11. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-4-metil-2-(*p*-nitrofenilsulfinilamino)-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9d.**

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (25 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂, Et₃N (0.023 mL, 0.17 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de *p*-nitrofenilsulfonilo (19 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (1.5 h), se aisló el producto **9d** (40 mg, 98%) tras purificación en columna (20-30% EtOAc:Hex) como un sólido blanco.

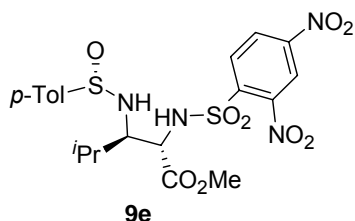


Datos de **9d**: R_f 0.28 (50% EtOAc:Hex). P.f.: 75-76 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +74.9 ($c = 0.39$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.82 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.95 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.83 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.35 (tdd, 1 H, $J = 8.8, 3.9, 1.5$ Hz, H-3), 3.48 (s, 3 H, OMe), 4.16 (dd, 1 H, $J = 9.0, 3.9$ Hz, H-2), 4.28 (s a, 1 H, NHSO), 6.65 (s a, 1 H, NHSO₂), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.06 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 8.32 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 18.5 (Me ^{*i*}Pr), 19.8 (Me ^{*i*}Pr), 21.4 (Me *p*-Tol), 29.5 (CH ^{*i*}Pr), 52.7 (OMe), 57.5 (C-2), 61.1 (C-3), 124.1 (2 C), 125.7 (2 C), 128.5 (2 C), 129.6 (2 C), 139.8, 142.0, 145.9, 150.0, 170.4 (C=O). IR

(KBr): 3435, 2956, 2920, 1748, 1606, 1531, 1432, 1350, 1309, 1168, 1091, 1053. 854, 735 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 484.1212. Encontrado: 484.1223.

4.6.2.12. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-2-(2,4-dinitrofenilsulfonilamino)-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9e**.

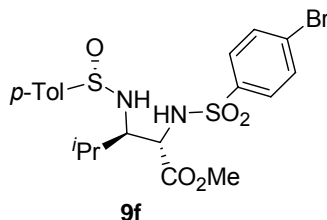
A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (23 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 , Et_3N (0.021 mL, 0.16 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de 2,4-dinitrofenilsulfonilo (21 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (32 h), se aisló el producto **9e** (26 mg, 64%) tras purificación en columna (5-15% EtOAc:Hex) como un aceite amarillo.



Datos de **9e**: R_f 0.26 (50% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20}$ 65.8 ($c = 0.83$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.04 (ap t, 6 H, $J = 7.7$, 6.8 Hz, Me ^iPr), 1.91 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.51 (s, 3 H, OMe), 3.58 (td, 1 H, $J = 6.7$, 2.2 Hz, H-3), 4.14 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz, H-2), 4.46 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, NHSO), 6.88 (d, 1 H, $J = 9.4$ Hz, NH SO_2), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 8.28 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 8.51 (ddd, 1 H, $J = 8.6$, 2.2, 0.4 Hz, Ar-H), 8.77 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.1 (Me ^iPr), 19.6 (Me ^iPr), 21.4 (Me *p*-Tol), 30.1 (CH ^iPr), 52.9 (OMe), 58.8 (C-N), 61.6 (C-N), 121.0, 125.5 (2 C), 127.1, 129.7 (2 C), 132.0, 140.2, 140.5, 142.1, 147.9, 149.7, 170.6 (C=O). IR (película): 3304, 3101, 2956, 2920, 1743, 1602, 1551, 1539, 1432, 1350, 1172, 1049, 811, 746 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 529.1063. Encontrado: 529.1082.

4.6.2.13. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-2-(*p*-bromofenilsulfonilamino)-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9f**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (28 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 , Et_3N (0.026 mL, 0.19 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de *p*-bromofenilsulfonilo (24 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (5 h), se aisló el producto **9f** (40 mg, 82%) tras purificación en columna (20-50% EtOAc:Hex) como un sólido blanco.

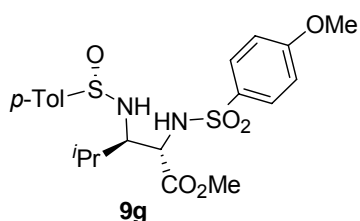


Datos de **9f**: R_f 0.34 (50% EtOAc:Hex). P.f.: 65 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +28.7 ($c = 0.54$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.83 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.94 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 1.81 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.34 (td, 1 H, $J = 8.3$, 3.7 Hz, H-3), 3.50 (s, 3 H, OMe), 4.10 (dd, 1 H, $J = 9.0$, 3.7 Hz, H-2), 4.24 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, NHSO), 6.24 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NH SO_2), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.62 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 18.6 (Me ^iPr), 19.8 (Me ^iPr), 21.3 (Me *p*-Tol), 29.6 (CH ^iPr), 52.6 (OMe), 57.4 (C-N), 61.5 (C-N), 125.7 (2 C),

127.7, 128.8 (2 C), 129.5 (2 C), 132.1 (2 C), 139.0, 140.4, 141.8, 170.6 (C=O). IR (KBr): 3435, 3297, 2956, 1748, 1575, 1468, 1432, 1389, 1342, 1166, 1091, 1067, 1010, 813, 739, 610 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₄₀H₅₀Br₂N₄NaO₁₀S₄ [2M+Na]⁺ calcd: 1057.0654. Encontrado: 1057.0678.

4.6.2.14. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-4-metil-2-(*p*-metoxifenilsulfonilamino)-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9g**.

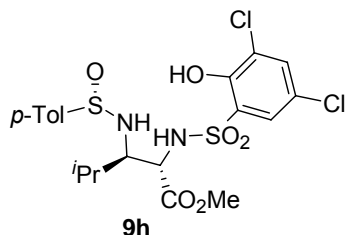
A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (20 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂, Et₃N (0.019 mL, 0.14 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de *p*-metoxifenilsulfonilo (14 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (21 h), se aisló el producto **9g** (22 mg, 70%) tras purificación en columna (20-40% EtOAc:Hex) como un aceite amarillo.



Datos de **9g**: *R_f* 0.16 (50% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +30.8 (*c* = 0.94). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.84 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.93 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.80 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.37 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.34 (td, 1 H, *J* = 8.1, 3.4 Hz, H-3), 3.51 (s, 3 H, OMe), 3.84 (s, 3 H, OMe), 4.08 (m, 2 H, H-2, NHSO), 5.85 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz, NHSO₂), 6.94 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-DEPT δ 18.7 (Me ^{*i*}Pr), 19.8 (Me ^{*i*}Pr), 21.4 (Me *p*-Tol), 29.8 (CH ^{*i*}Pr), 52.7 (C-O), 55.6 (C-O), 57.4 (C-N), 61.8 (C-N), 114.1 (2 C), 125.7 (2 C), 129.5 (2 C), 129.6 (2 C), 131.3, 140.8, 141.8, 163.0, 171.0 (C=O). IR (película): 3268, 3166, 2962, 2927, 1747, 1597, 1498, 1441, 1338, 1260, 1158, 1094, 1030, 893, 835, 813, 756, 670 cm⁻¹. EM (ES): 959 [2M+Na]⁺, 491 [M+Na]⁺ (100%), 469 [M+1]⁺.

4.6.2.15. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-2-(3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonilamino)-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9h**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (40 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂, Et₃N (0.037 mL, 0.27 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxifenilsulfonilo (36 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (26 h), se aisló el producto **9h** (68 mg, 97%) tras purificación en columna (5-30% EtOAc:CH₂Cl₂) como un aceite incoloro.



Datos de **9h**: *R_f* 0.20 (80% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +77.9 (*c* = 0.57). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.81 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.95 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.83 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.36 (ap tdd, 1 H, *J* = 8.1, 3.9 Hz, H-3), 3.54 (s, 3 H, OMe), 4.14 (m, 1 H, H-2), 4.32 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, NHSO), 6.86 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, NHSO₂), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.52 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 18.4 (Me ^{*i*}Pr), 19.7 (Me ^{*i*}Pr), 21.4 (Me *p*-Tol), 29.6 (CH ^{*i*}Pr), 52.8 (OMe), 57.4 (C-N), 60.8 (C-N), 124.0 (C fenol), 124.6 (C fenol), 125.8 (2 C), 126.8 (C fenol), 126.9 (C fenol), 129.5 (2 C), 134.2 (C fenol), 139.5, 141.9, 149.5 (C

fenol), 170.4 (C=O). IR (película): 3304, 3079, 2964, 1748, 1468, 1436, 1338, 1212, 1164, 1085, 811, 755 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₂₀H₂₅Cl₂N₂O₆S₂ [M+H]⁺ calcd: 523.0531. Encontrado: 523.0518.

4.6.2.16. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S*_s)-4-metil-2-(1-naftilsulfonilamino)-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9i**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (34 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂, Et₃N (0.032 mL, 0.23 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de 1-naftilsulfonilo (27 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general (7.5 h), se aisló el producto **9i** (48 mg, 86%) tras purificación en columna (20-30% EtOAc:Hex) como un sólido blanco.

Datos de **9i**: *R_f* 0.27 (50% EtOAc:Hex). P.f.: 67 °C. [α]_D²⁰ +91.9 (*c* = 0.48). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.62 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.82 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.63 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.15 (s, 3H, OMe), 3.27 (td, 1 H, *J* = 8.5, 4.1 Hz, H-3), 4.04 (dd, 1 H, *J* = 9.3, 4.0 Hz, H-2), 4.17 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, NHSO), 6.51 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, NHSO₂), 7.23 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz, Ar-H), 7.47 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.50-7.74 (m, 3 H, Ar-H), 7.93 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 8.05 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 8.23 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, Ar-H), 8.72 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 18.3 (Me ^{*i*}Pr), 19.6 (Me ^{*i*}Pr), 21.3 (Me *p*-Tol), 29.6 (CH ^{*i*}Pr), 52.2 (OMe), 57.3 (C-N), 60.9 (C-N), 124.0, 124.8, 125.7 (2 C), 126.9, 128.4, 128.9, 129.5 (2 C), 129.6, 134.1, 134.4 (2 C), 134.8, 140.4, 141.8, 170.6 (C=O). IR (KBr): 3282, 2956, 2920, 2869, 1744, 1432, 1331, 1262, 1201, 1134, 1085, 1046, 767, 755 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₂₄H₂₉N₂O₅S₂ [M+H]⁺ calcd: 489.1518. Encontrado: 489.1532.

4.6.2.17. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S*_s)-2-((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il-metilsulfonilamino)-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9j**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (28 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂, Et₃N (0.026 mL, 0.19 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de (1*S*)-(+)-canfor-10-sulfonilo (29 mg, 0.11 mmol, 1.2 equiv), según el procedimiento general (4 d), se aisló el producto **9j** (27 mg, 62%) tras purificación en columna (CH₂Cl₂-40% EtOAc:CH₂Cl₂) como un aceite amarillo.

Datos de **9j**: *R_f* 0.14 (40% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +24.4 (*c* = 0.81). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.99 (s, 3 H, Me canfor), 1.00 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.01 (s, 3 H, Me canfor), 1.03 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.44 (m, 1 H, canfor), 1.84 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 1.95 (d, 1 H, *J* = 18.4 Hz, H-3' canfor), 2.05 (m, 3 H, canfor), 2.14 (t, 1 H, *J* = 4.3 Hz, H-4' canfor), 2.39 (s, 3H, Me *p*-Tol), 2.47 (ddd, 1 H, *J* = 18.7, 4.7, 2.5 Hz, H-3' canfor), 3.00 (d, 1 H, *J* = 15.2 Hz, CH₂S), 3.59 (ddd, 1 H, *J* = 8.9, 7.4, 2.3 Hz, H-3), 3.70 (d, 1 H, *J* = 14.8 Hz, CH₂S), 3.75 (s, 3 H, CO₂Me), 4.06 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz, NHSO), 4.45 (dd, 1 H, *J* =

9.8, 2.3 Hz, H-2), 6.99 (d, 1 H, $J = 10.1$ Hz, NHSO_2), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.60 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.4, 19.5, 19.6, 20.1, 21.4, 27.1, 27.8, 30.1, 42.9, 43.1, 48.9, 52.6, 52.8, 58.9, 59.7, 62.5, 126.0 (2 C), 129.4 (2 C), 141.5 (2 C), 172.0 (C=O), 184.0 (C=O). IR (película): 3279, 2961, 1742, 1452, 1435, 1393, 1373, 1334, 1257, 1216, 1141, 1090, 1055, 935, 812, 755, 663 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 513.2093. Encontrado: 513.2108.

4.6.2.18. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S*_s)-2-[(1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il-metilsulfonilamino]-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9j'**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (18 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 , Et_3N (0.02 mL, 0.14 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de (1*R*)-(+)-canfor-10-sulfonilo (18 mg, 0.07 mmol, 1.2 equiv), según el procedimiento general (2 h), se aisló el producto **9j'** (30 mg, 97%) tras purificación en columna (20-40% EtOAc:Hex) como un aceite incoloro.

Datos de **9j'**: R_f 0.27 (50% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +36.3$ ($c = 1.45$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 0.74 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.85 (s, 3 H, Me canfor), 0.98 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 1.05 (s, 3 H, Me canfor), 1.44 (ddd, 1 H, $J = 12.9, 9.3, 3.7$ Hz, canfor) 1.74 (m, 1 H, CH ^iPr), 1.88 (ddd, 1 H, $J = 14.1, 9.3, 4.9$ Hz, canfor), 1.93 (d, 1 H, $J = 18.6$ Hz, H-3' canfor), 2.03 (m, 1 H, canfor), 2.10 (t, 1 H, $J = 4.4$ Hz, canfor), 2.34 (dd, 1 H, $J = 4.4, 3.4$ Hz, H-4' canfor), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.44 (ddd, 1 H, $J = 14.7, 11.7, 3.9$ Hz, canfor), 2.96 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH_2S), 3.38 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 6.8, 4.6$ Hz, H-3), 3.50 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH_2S), 3.77 (s, 3 H, OMe), 4.34 (dd, 1 H, $J = 8.1, 4.6$ Hz, H-2), 4.50 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, NHSO), 6.40 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, NHSO_2), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)-HSQC δ 18.0, 19.7, 19.8, 19.9, 21.4 (*p*-Tol), 24.9 (canfor), 27.0 (canfor), 29.8 (CH ^iPr), 42.6 (canfor), 42.8 (canfor), 48.5 (canfor), 50.3 (CH_2S), 52.8 (OMe), 57.6 (C-2), 58.6 (canfor), 60.6 (C-3), 125.9 (2 C), 129.5 (2 C), 140.2, 141.8, 171.9 (C=O), 216.3 (C=O). IR (película): 3291, 2959, 1744, 1451, 1436, 1334, 1141, 1052, 813 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 513.2093. Encontrado: 513.2113.

En ausencia de co-evaporación azeotrópica del sustrato y cloruro de sulfonilo, **9j'** se aisló en relación 55:45 con el producto **9j''**, procedente de la epimerización en la sulfinamida.

Datos parciales de [(2*S*,3*R*,*R*_s)-2-[(1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il-metilsulfonilamino]-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9j''**: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.74 (s, 3 H, Me canfor), 0.99 (s, 3 H, Me canfor), 1.01 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 1.08 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 2.39 (s, 3 H, Me canfor),

2.85 (d, 1 H, $J = 15.1$ Hz, CH₂S), 3.47 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH₂S), 3.60 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 6.8, 4.6$ Hz, H-3), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.67 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, NHSO), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H).

4.6.2.19. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S*_s)-3-naftil-2-(1-naftilsulfonylamino)-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]propanoato de metilo, **9k**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7d** (64 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv), Et₃N (0.063 mL, 0.45 mmol, 2.7 equiv) y cloruro de 1-naftilsulfonylo (57 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv), según el procedimiento general (24 h), se aisló el producto **9k** (65 mg, 68%) tras purificación en columna (5-20% EtOAc:CH₂Cl₂) como un sólido blanco.

Datos de **9k**: R_f 0.28 (20% EtOAc:CH₂Cl₂). P.f.: 98-100 °C. $[\alpha]_D^{20} +123.4$ ($c = 0.73$). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.17 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.14 (s, 3 H, OMe), 4.36 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 5.37 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 5.47 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, NHSO), 6.88 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, NHSO₂), 6.91 (d, 3 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.06 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, Ar-H), 7.24 (m, 2 H, Ar-H), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.33 (t, 1 H, $J = 7.0$ Hz, Ar-H), 7.41 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.45 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.56 (td, 1 H, $J = 6.9, 1.0$ Hz, Ar-H), 7.64 (m, 2 H, Ar-H), 7.86 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.91 (m, 2 H, Ar-H), 8.66 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.1, 52.4, 60.4, 60.8, 122.1, 123.8, 124.6, 124.9, 125.2, 125.6, 125.8 (2 C), 126.1, 126.7, 127.9, 128.2, 128.3, 128.7, 128.7, 129.1 (2 C), 129.4, 129.5, 133.1, 133.2, 133.9, 134.0, 134.3, 139.3, 141.2, 169.5 (C=O). IR (KBr): 3435, 3059, 2947, 2355, 1749, 1624, 1506, 1434, 1335, 1162, 1086, 771 cm⁻¹. HRMS (ES) m/z para C₃₁H₂₉N₂O₅S₂ [M+H]⁺ calcd: 573.1518. Encontrado: 573.1531. Anal calcd para C₃₁H₂₈N₂O₅S₂: C, 65.01; H, 4.93; N, 4.89; S, 11.20. Encontrado: C, 65.30; H, 5.20; N, 5.18; S, 10.97.

4.6.2.20. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S*_s)-3-mesitilsulfinilamino-4-metil-2-(1-naftilsulfonylamino)]pentanoato de metilo, **9l**.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **7e** (107 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv), Et₃N (0.11 mL, 0.82 mmol, 2.5 equiv) y cloruro de 1-naftilsulfonylo (112 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv), según el procedimiento general (20 h), se aisló el producto **9l** (147 mg, 87%) tras purificación en columna (10-40% EtOAc:Hex) como un sólido blanco.

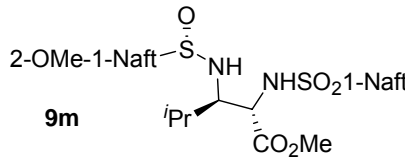
Datos de **9l**: R_f 0.14 (30% EtOAc:Hex). P.f.: 95 °C. $[\alpha]_D^{20} +115.9$ ($c = 0.66$). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.76 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 0.96 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me *i*Pr), 1.88 (m, 1 H, CH *i*Pr), 2.25 (s, 3 H, Me Ar), 2.46 (s, 6 H, Me Ar), 3.09 (s, 3 H, OMe), 3.37 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 6.3, 3.7$ Hz, H-3), 4.12 (dd, 1 H, $J = 9.3, 3.7$ Hz, H-2), 4.36 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, NHSO), 6.82 (m, 3 H, NHSO₂ + Ar-H), 7.49 (m, 1 H, Ar-H), 7.59 (m, 1 H, Ar-H), 7.67 (m, 1 H, Ar-H), 7.92 (d, 1 H, $J =$

8.1 Hz, Ar-H), 8.03 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.21 (dd, 1 H, $J = 7.3, 1.2$ Hz, Ar-H), 8.68 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.0, 19.4 (2 C), 20.8, 28.7 (2 C), 51.9, 57.0, 63.2, 123.9, 124.7, 126.7, 128.1, 128.2, 128.7, 129.1, 130.8 (2 C), 133.9, 134.1, 135.0, 136.5 (2 C), 136.8, 140.8, 170.6 (C=O). IR (KBr): 3449, 2955, 2926, 1742, 1600, 1436, 1335, 1200, 1164, 1134, 1065, 1044, 982, 804, 772, 593 cm^{-1} . Anal calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 60.44; H, 6.24; N, 5.42; S, 12.41. Encontrado: C, 60.33; H, 6.18; N, 5.31; S, 12.24.

4.6.2.21. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S*_s)-4-metil-3-(2-metoxi-1-naftilsulfinilamino)-2-(1-naftilsulfonilamino)]pentanoato de metilo, **9m**, y (-)-[(2*R*,3*S*,*S*_s)-4-metil-3-(2-metoxi-1-naftilsulfinilamino)-2-(1-naftilsulfonilamino)]pentanoato de metilo, **9m'**.

A partir de una mezcla 78:22 de *N*-sulfinil diamino ésteres **7f**:**7f'** (67 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 , Et_3N (0.051 mL, 0.37 mmol, 2.0 equiv) y cloruro de 1-naftilsulfonilo (46 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv), según el procedimiento general (24 h), se aislaron los productos **9m** (75 mg, 73%) y **9m'** (23 mg, 22%) tras purificación en columna (CH_2Cl_2 -20% EtOAc: CH_2Cl_2) como aceites amarillos.

9m



Datos de **9m**: R_f 0.11 (10% EtOAc: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +112.0$ ($c = 1.29$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz)-COSY δ 0.90 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 1.05 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 1.98 (m, 1 H, CH ^iPr), 3.04 (s, 3 H, OMe), 3.45 (ddd, 1 H, $J = 8.7, 5.6, 2.7$ Hz, H-3), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.20 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.8$ Hz, H-2), 5.65 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, NHSO), 6.38 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz, NHSO₂), 7.27 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, Ar-H), 7.33-7.48 (m, 3 H, Ar-H), 7.51-7.60 (m, 2 H, Ar-H), 7.77 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 7.85-7.92 (m, 2 H, Ar-H), 8.01 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.18 (d, 1 H, $J = 7.3, 1.2$ Hz, Ar-H), 8.42 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 8.60-8.63 (m, 1 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz)-HSQC δ 19.5 (2 C), 28.6, 51.9, 57.0, 57.5, 64.5, 113.6, 122.0, 124.0, 124.4, 124.6 (2 C), 126.7, 127.9, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 129.0, 129.2, 130.2, 133.5, 133.9, 134.2, 135.0, 155.1, 170.5 (C=O). IR (película): 3326, 2950, 1741, 1622, 1594, 1508, 1433, 1335, 1273, 1252, 1202, 1164, 1135, 1062, 806, 754 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 555.1624. Encontrado: 555.1656.

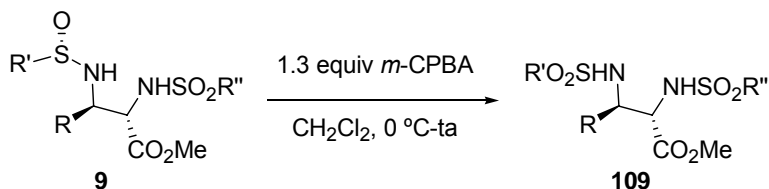
9m'



Datos de **9m'**: R_f 0.28 (70% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} -12.9$ ($c = 0.82$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.82 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 0.95 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 1.79 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.84 (s, 3 H, OMe), 3.59 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 6.0, 4.8$ Hz, H-3), 4.15 (dd, 1 H, $J = 8.6, 4.8$ Hz, H-2), 4.25 (s, 3H, OMe), 6.13 (d, 1 H, $J = 10.2$ Hz, NHSO), 6.67 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, NHSO₂), 7.37-7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.50-7.60 (m, 3 H, Ar-H), 7.69 (m, 1 H, Ar-H), 7.81 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.92 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.97 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 8.05 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 8.25 (dd, 1 H, $J = 7.3, 1.1$ Hz, Ar-H), 8.46 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 8.70 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 17.4, 19.9, 30.9, 51.8, 57.1, 57.6, 63.9,

113.7, 122.1, 124.0, 124.6, 124.8, 125.3, 126.8, 128.2, 128.4, 128.5, 128.5, 128.7, 128.8, 129.5, 130.6, 133.7, 134.0, 134.3, 135.0, 155.7, 170.4 (C=O). IR (película): 3435, 2955, 2925, 1745, 1621, 1506, 1464, 1331, 1198, 1165, 1038, 772, 589 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₂₈H₃₁N₂O₆S₂ [M+H]⁺ calcd: 555.1624. Encontrado: 555.1641.

4.6.2.22. Procedimiento general de oxidación del grupo sulfinilo con *m*-CPBA.



Sobre una disolución de 1.0 equiv del diamino éster **9** en CH₂Cl₂ (15 mL/mmol) a 0 °C se añadieron 1.3 equiv de *m*-CPBA al 70%. Se agitó a esa temperatura hasta total desaparición del producto de partida y se hidrolizó con disolución acuosa 1 M de Na₂S₂O₄ (3 mL/mmol), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 mL/mmol) y H₂O (3 mL/mmol). Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol) y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se llegó a un crudo de reacción, que se purificó por cromatografía en columna.

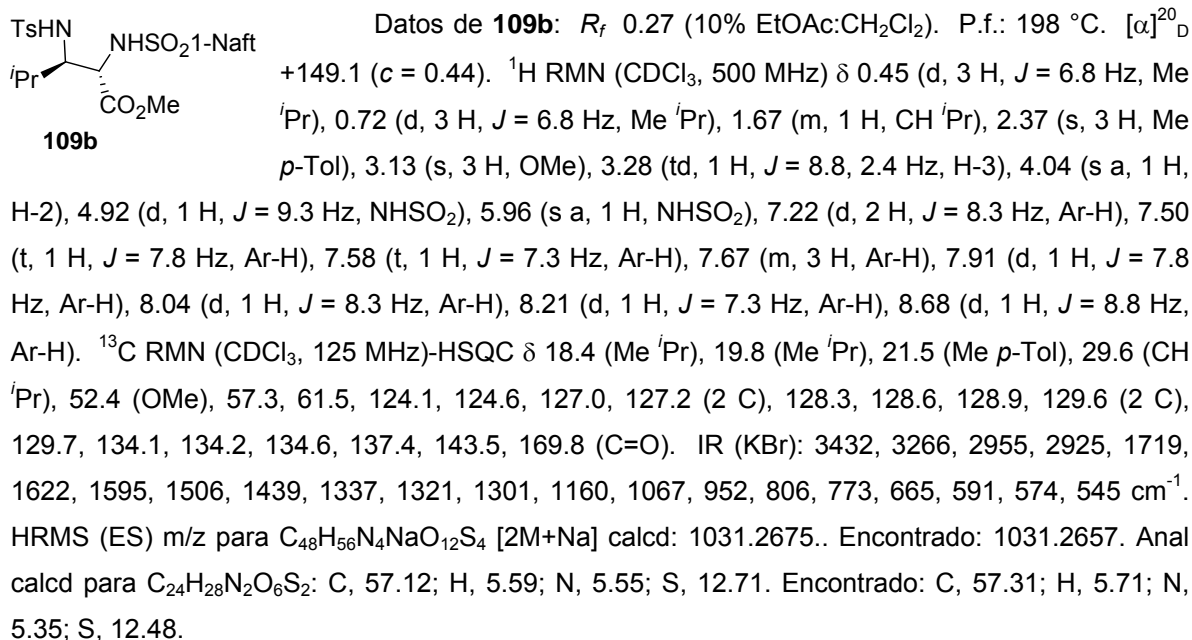
4.6.2.23. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*)-4-metil-2,3-bis(*p*-tolilsulfonilamino)]pentanoato de metilo, **109a**.

A partir del diamino éster **9a** (10 mg, 0.022 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (6.5 mg, 0.026 mmol, 1.3 equiv), siguiendo el procedimiento general (1.5 h) y tras purificación por cromatografía en columna (10-20% EtOAc:Hex) se obtuvo **109a** (10 mg, 99%) como un sólido blanco.

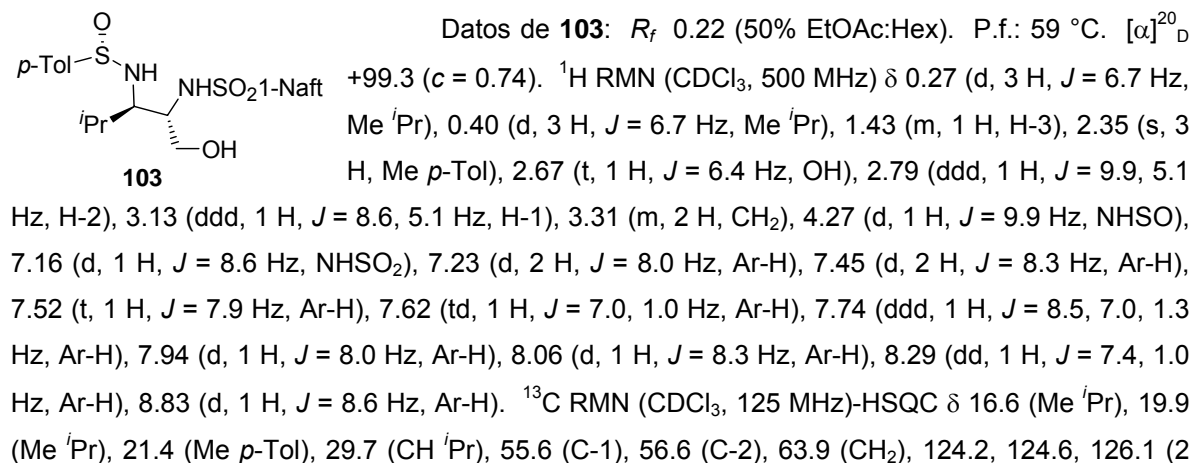
Datos de **109a**: *R_f* 0.15 (30% EtOAc:Hex). P.f.: 152 °C. [α]_D²⁰ +54.8 (*c* = 0.73). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.57 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.88 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.83 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.38 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.36 (td, 1 H, *J* = 9.0, 2.3 Hz, H-3), 3.44 (s, 3 H, OMe), 4.02 (dd, 1 H, *J* = 9.3, 2.4 Hz, H-2), 4.66 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz, NHSO₂), 5.50 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, NHSO₂), 7.24 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ 18.6 (Me ^{*i*}Pr), 19.9 (Me ^{*i*}Pr), 21.5 (Me *p*-Tol), 29.7 (CH ^{*i*}Pr), 29.8 (Me *p*-Tol), 52.8 (OMe), 56.9 (C-N), 61.7 (C-N), 127.2 (2 C), 127.3 (2 C), 129.6 (2 C), 129.7 (2 C), 136.2, 137.6, 143.5, 143.8, 170.0 (C=O). IR (KBr): 3436, 2956, 2920, 1739, 1628, 1436, 1335, 1262, 1163, 1093, 1017, 802, 667, 551 cm⁻¹. HRMS (ES) *m/z* para C₄₂H₅₆N₄NaO₁₂S₄ [2M+Na] calcd: 959.2675. Encontrado: 959.2665.

4.6.2.24. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*)-4-metil-2-(1-naftilsulfonylamino)-3-(*p*-tolilsulfonylamino)]pentanoato de metilo, **109b.**

A partir del diamino éster **9i** (27 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (16 mg, 0.066 mmol, 1.3 equiv), siguiendo el procedimiento general (45 min) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-10% EtOAc:CH₂Cl₂) se obtuvo **109b** (22 mg, 79%) como un sólido blanco.

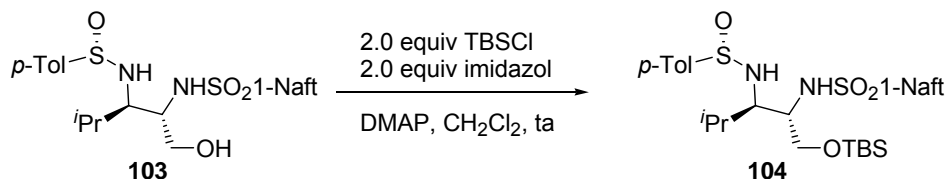
**4.6.2.25. Síntesis de (+)-*N*-[(1*S*,2*R*,*S*_s)-1-hidroximetil-3-metil-2-(*p*-tolilsulfinilamino)butil]-1-naftilsulfonamida, **103**.**

A partir del diamino éster **9a** (35 mg, 0.072 mmol, 1.0 equiv), Lil (29 mg, 0.215 mmol, 3.0 equiv) y NaBH₄ (8 mg, 0.215 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general de reducción de amino ésteres (apartado 4.6.2.1.) (2 d), tras purificación por cromatografía en columna (10-40% EtOAc:Hex) se obtuvo el alcohol **103** (26 mg, 70%) como un sólido blanco.



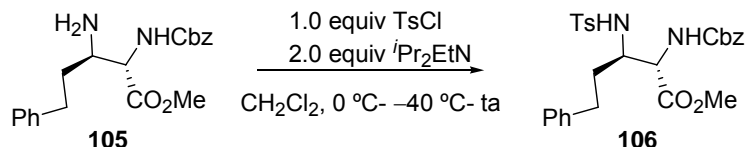
C), 127.1, 127.9, 128.7, 129.2, 129.4 (2 C), 130.0, 134.2, 134.5, 134.8, 138.8, 142.0. IR (KBr): 3435, 2925, 2852, 1740, 1628, 1594, 1508, 1461, 1330, 1200, 1162, 1134, 1085, 1040, 985, 806, 772, 677, 592 cm^{-1} . HRMS (ES) m/z para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd: 461.1569. Encontrado: 461.1568. Anal calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 59.97; H, 6.13; N, 6.08; S, 13.92. Encontrado: C, 60.10; H, 5.96; N, 6.31; S, 13.81.

4.6.2.26. Síntesis de (+)-*N*-[(1*S*,2*R*,*S*_s)-1-(*t*-butildimetilsililoximetil)-3-metil-2-(*p*-tolilsulfinilamino)butil]-1-naftilsulfonamida, **104**.



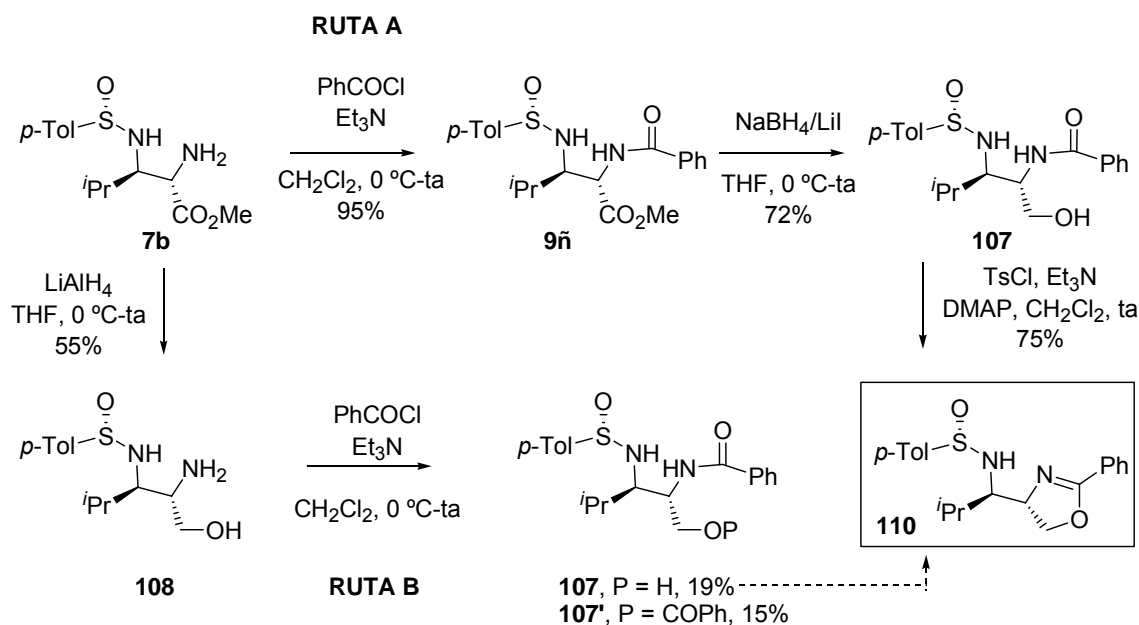
Una disolución del *N*-sulfinil diamino alcohol **103** (8 mg, 0.016 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (5 mL/mmol), 2.0 equiv de TBSCl (6 mg, 0.032 mmol), 2.0 equiv de imidazol (3 mg, 0.032 mmol) y 0.05 equiv de DMAP, se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del sustrato de partida (seguida por CCF). La reacción se hidrolizó con H_2O (10 mL/mmol) y se separaron ambas fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×5 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Posteriormente se concentró a presión reducida y la purificación del crudo por cromatografía en columna (10-30% EtOAc:Hex) permitió obtener el silil éter **104** como aceite incoloro (8 mg, 87%).

Datos de **104**: R_f 0.29 (30% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +61.5$ ($c = 0.39$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ -0.24 (s, 3 H, Me TBS), -0.22 (s, 3 H, Me TBS), 0.30 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 0.57 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me ^iPr), 0.67 (s, 9 H, ^tBu TBS), 1.57 (m, 1 H, H-3), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.04 (dt, 1 H, $J = 8.5, 5.4$ Hz, H-2), 3.21 (m, 1 H, H-1), 3.34 (m, 2 H, CH_2), 4.08 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NHSO), 6.95 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NHSO_2), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.49 (m, 3 H, Ar-H), 7.60 (ddd, 1 H, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz, Ar-H), 7.73 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 6.8, 1.4$ Hz, Ar-H), 7.93 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 8.05 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.29 (dd, 1 H, $J = 7.3, 1.2$ Hz, Ar-H), 8.81 (dd, 1 H, $J = 8.8, 0.7$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ -5.8, 1.0, 16.6, 17.9, 20.0, 21.4, 25.6 (3 C), 29.0, 54.5, 58.3, 63.9, 124.1, 125.1, 126.1 (2 C), 127.0, 128.0, 128.5, 128.9, 129.3 (3 C), 134.1, 134.2, 135.9, 139.9, 141.6. IR (película): 3287, 3056, 2955, 2927, 2854, 1506, 1463, 1387, 1328, 1258, 1213, 1162, 1106, 1044, 1015, 935, 837, 805, 771, 675 cm^{-1} . EM (ES): 1171 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 597 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 575 $[\text{M}+1]^+$.

4.6.2.27. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*)-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-5-fenil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **106.**

A partir del *N*-benciloxycarbonil diamino éster **105** previamente descrito^{77d} (12 mg, 0.034 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), *i*Pr₂EtN (0.011 mL, 0.068 mmol) y cloruro de tosilo (7 mg, 0.034 mmol) en 18 h, siguiendo un procedimiento análogo a la síntesis de **9a** (ver apartado 4.6.2.8), se aisló el producto **106** (21 mg, 99%) tras purificación en columna (10-30% EtOAc:Hex) como un aceite incoloro.

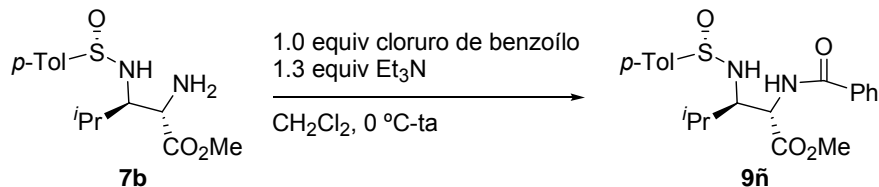
Datos de **106**: *R*_f 0.17 (30% EtOAc:Hex). [α]_D²⁰ +11.3 (*c* = 0.23). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz)-COSY δ 1.43 (m, 1 H, H-4), 1.78 (m, 1 H, H-4), 2.40 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.51 (ap t, 2 H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 3.67 (s, 3 H, OMe), 3.73 (dtd, 1 H, *J* = 9.0, 7.1, 2.8 Hz, H-3), 4.47 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz, H-2), 4.69 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, NHSO₂), 5.08 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.55 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, NH-Cbz), 6.96 (d, 2 H, *J* = 7.0 Hz, Ar-H), 7.12-7.32 (m, 10 H, Ar-H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 21.5 (Me *p*-Tol), 31.9 (C-5), 34.4 (C-4), 52.9 (OMe), 55.5 (C-3), 56.2 (C-2), 67.4 (OCH₂Ph), 126.1, 127.1 (2 C), 128.1, 128.3, 128.3 (2 C), 128.4 (2 C), 128.5 (3 C), 129.8 (2 C), 135.9, 137.5, 140.5, 143.6, 156.4 (C=O), 170.4 (C=O). IR (película): 3420, 2962, 2920, 1747, 1724, 1524, 1454, 1261, 1158, 1091, 1020, 802, 699, 663, 551 cm⁻¹. EM (ES): 1043 [2M+Na]⁺ (100%), 533 [M+Na]⁺, 511 [M+1]⁺.

4.6.2.28. Síntesis de la *N*-sulfiniloxazolina **110.**

^{77d} Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Flores, A.; García, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8017-8026.

RUTA A

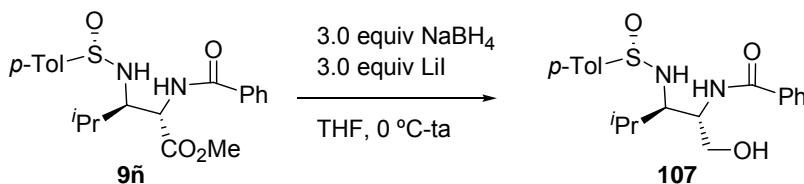
4.6.2.29. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*,*S_s*)-2-benzamido-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)]pentanoato de metilo, **9ñ**.



Sobre una disolución de 1.0 equiv del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (79 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (2.7 mL) a 0 °C se adicionaron 1.3 equiv de Et_3N (0.049 mL, 0.34 mmol). A continuación se añadió 1.0 equiv de cloruro de benzoílo recientemente destilado (0.031 mL, 0.26 mmol) y la reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se siguió por cromatografía en capa fina hasta desaparición del producto de partida (1 h) y posteriormente se hidrolizó con disolución acuosa al 50% de K_2CO_3 (15 mL/mmol). Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 10 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (20-50% EtOAc:Hex) para obtener el producto **9ñ** puro (101 mg, 95%) como un aceite incoloro.

Datos de **9ñ**: R_f 0.21 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +157.7$ ($c = 1.10$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.70 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me $i\text{Pr}$), 1.03 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me $i\text{Pr}$), 1.87 (m, 1 H, CH $i\text{Pr}$), 2.40 (s, 3 H, Me $p\text{-Tol}$), 3.55 (q, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-3), 3.71 (s, 3 H, OMe), 4.71 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, NHSO), 4.91 (dd, 1 H, $J = 7.8, 5.9$ Hz, H-2), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.37-7.50 (m, 3 H, Ar-H), 7.60 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 8.01 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, Ar-H), 8.39 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, NHCO). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 17.9 (Me $i\text{Pr}$), 20.0 (Me $i\text{Pr}$), 21.4 (Me $p\text{-Tol}$), 28.8 (CH $i\text{Pr}$), 52.6, 54.6, 59.7, 125.8 (2 C), 127.6 (2 C), 128.5 (2 C), 129.6 (2 C), 131.8, 133.1, 140.3, 142.0, 167.7 (C=O), 172.1 (C=O). IR (película): 3240, 3057, 3003, 2964, 2925, 1746, 1651, 1601, 1578, 1544, 1492, 1435, 1328, 1215, 1164, 1084, 1037, 1013, 814, 755 cm^{-1} . EM (ES): 827 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (100%), 425 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 403 $[\text{M}+1]^+$.

4.6.2.30. Síntesis de (+)-*N*-[(1*S*,2*R*,*S_s*)-1-hidroximetil-3-metil-2-(*p*-tolilsulfinilamino)butil]benzamida, **107**.

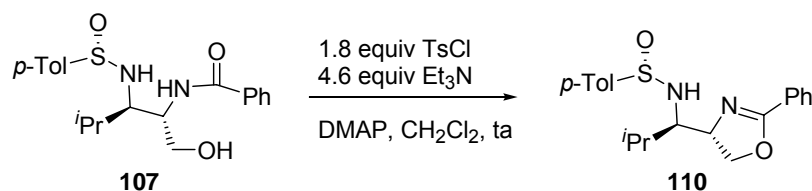


A partir del diamino éster **9ñ** (107 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv), LiI (107 mg, 0.80 mmol, 3.0 equiv) y NaBH_4 (30 mg, 0.80 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general de reducción

(apartado 4.6.2.1.) (2 d), tras purificación por cromatografía en columna (10-50% EtOAc:Hex) se obtuvo el alcohol **107** (73 mg, 72%) como un sólido blanco.

Datos de **107**: R_f 0.10 (50% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +137.4$ ($c = 0.87$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)-COSY δ 0.65 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.92 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 1.94 (m, 1 H, H-3), 2.40 (s, 3 H, Me $p\text{-Tol}$), 3.00 (s a, 1 H, OH), 3.28 (td, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1 H, $J = 11.5$, 4.9 Hz, CH_2), 3.80 (dd, 1 H, $J = 11.5$, 5.4 Hz, CH_2), 4.31 (tt, 1 H, $J = 8.5$, 5.4 Hz, H-1), 4.84 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, NHSO), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.45 (m, 3 H, Ar-H), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 8.02 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ar-H), 8.25 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, NHCO). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz)-HSQC δ 18.1 (Me ^iPr), 20.0 (Me ^iPr), 21.4 (Me $p\text{-Tol}$), 28.9 (CH ^iPr), 51.6 (C-2), 58.5 (C-3), 64.0 (CH_2), 125.9 (2 C), 127.5 (2 C), 128.5 (2 C), 129.6 (2 C), 131.7, 133.7, 140.1, 142.0, 168.0 (C=O). IR (película): 3270, 3057, 2961, 2925, 2872, 1703, 1644, 1601, 1577, 1538, 1488, 1465, 1301, 1132, 1105, 1081, 1040, 897, 812, 733, 706, 691 cm^{-1} . EM (ES): 771 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 397 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 375 $[\text{M}+1]^+$.

4.6.2.31. Síntesis de (+)-{(1*R*,4'*S*,*S*_s)-*N*[1-(4,5-dihidro-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-2-metil]propil}*p*-tolilsulfinamida, **110**.



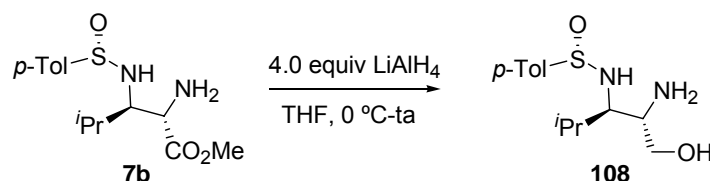
Sobre una disolución de 1.0 equiv del *N*-sulfinil diamino alcohol **107** (73 mg, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 (1.6 mL), se añadieron 4.6 equiv de Et_3N (0.13 mL, 0.92 mmol), 1.8 equiv de TsCl (69 mg, 0.36 mmol) y 0.05 equiv de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida por CCF (2 d). A continuación se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 (15 mL/mmol), se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (10-80% $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener el producto **110** (52 mg, 75%) como un aceite incoloro.

Datos de **110**: R_f 0.25 (30% EtOAc: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +19.0$ ($c = 0.81$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)-COSY δ 1.01 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, Me ^iPr), 1.09 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me ^iPr), 1.93 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.30 (s, 3 H, Me $p\text{-Tol}$), 3.11 (ddd, 1 H, $J = 9.3$, 6.6, 2.5 Hz, H-1), 3.97 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, NHSO), 4.47 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 4.51 (dd, 1 H, $J = 9.1$, 8.2 Hz, CH_2), 4.59 (ddd, 1 H, $J = 9.1$, 7.7, 2.4 Hz, CH oxazol), 7.11 (dd, 2 H, $J = 8.4$, 0.5 Hz, Ar-H), 7.36-7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.44-7.48 (m, 1 H, Ar-H), 7.56 (dt, 2 H, $J = 8.2$, 1.9 Hz, Ar-H), 7.91-7.94 (m, 2 H, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)-HSQC δ 19.7 (Me ^iPr), 19.9 (Me ^iPr), 21.2 (Me $p\text{-Tol}$), 31.9 (CH ^iPr), 64.5, 67.7, 70.7, 125.8 (2 C), 127.5, 128.2 (2 C), 128.3 (2 C), 129.3 (2 C), 131.5, 141.1, 142.7, 165.1 (C=N). IR (película):

3250, 3057, 2965, 2925, 2872, 1724, 1650, 1602, 1494, 1451, 1367, 1272, 1177, 1088, 1034, 814, 756, 696, 666 cm⁻¹. EM (ES): 736 [2M+Na]⁺, 357 [M+1]⁺ (100%).

RUTA B

4.6.2.32. Síntesis de *N*-[(1*R*,2*S*,*S*_s)-2-amino-3-hidroxi-1-isopropil]propil *p*-tolilsulfinamida, **108.**

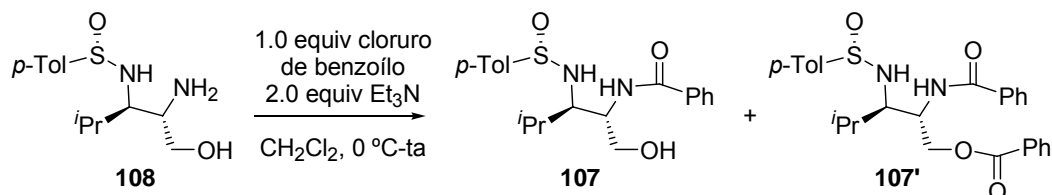


Sobre una suspensión de 4.0 equiv de LiAlH₄ (47 mg, 1.18 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C, se añadió 1.0 equiv del *N*-sulfinil diamino éster **7b** (88 mg, 0.30 mmol) en THF (2.4 mL) y se dejó subir la temperatura hasta desaparición del producto de partida por CCF (2 h). A continuación se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO₃ (4 mL/mmol) y H₂O (4 mL/mmol) y se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL/mmol). Se filtró a vacío a través de celita lavando abundantemente con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se dejaron agitando con disolución al 50% de Sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio tetrahidratado, C₄H₄KNaO₆·4H₂O) (20 mL/mmol) durante 1 h. Posteriormente se lavó la fase orgánica con NaCl saturada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente para dar un crudo de reacción que se purificó en columna (5-40% MeOH:CH₂Cl₂). Finalmente se obtuvo una fracción pura de diamino alcohol como aceite incoloro (45 mg, 55%). En ausencia de Sal de Rochelle se genera una especie estable, probablemente complejada con aluminio, análoga al *N*-sulfinil diamino alcohol **108**. Los datos obtenidos de ambos se muestran a continuación.

Datos de **108**: *R*_f 0.12 (30% MeOH:CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +113.6 (*c* = 0.9). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz)-COSY δ 0.60 (t, 6 H, *J* = 6.5 Hz, Me ^{*i*}Pr x 2), 1.39-1.56 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.00 (s a, 1 H, H-3), 3.14 (q, 1 H, *J* = 4.3 Hz, H-2), 3.51-3.65 (m, 2 H, CH₂), 3.70 (s a, 3 H, NH₂ + OH), 5.66 (s a, 1 H, NH), 7.24 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.55 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz)-HSQC δ 18.3 (Me ^{*i*}Pr), 19.6 (Me ^{*i*}Pr), 21.3 (Me *p*-Tol), 30.5 (CH ^{*i*}Pr), 52.2 (C-2), 56.3 (C-3), 63.3 (CH₂), 125.9 (2 C), 129.4 (2 C), 140.1, 141.6. IR (película): 3289, 2924, 1739, 1595, 1463, 1374, 1082, 1035, 758 cm⁻¹. EM (ES): 271 [M+1]⁺ (100%).

Datos parciales del aminoalcohol **108** complejoado: *R*_f 0.12 (30% MeOH:CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.40 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 0.74 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, Me ^{*i*}Pr), 1.59 (m, 1 H, CH ^{*i*}Pr), 2.35 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.10 (s a, 1 H, H-3), 3.42 (q, 1 H, *J* = 4.6 Hz, H-2), 3.67 (dd, 1 H, *J* = 12.0, 6.9 Hz, CH₂), 3.90 (dd, 1 H, *J* = 12.2, 3.9 Hz, CH₂), 4.66 (s a, 3 H, NH₂ + OH), 6.23 (s a, 1 H, NH), 7.21 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.57 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 16.6, 20.0, 21.4, 29.4, 53.3, 56.1, 61.2, 126.3 (C-2), 129.5 (C-2), 138.6, 141.9.

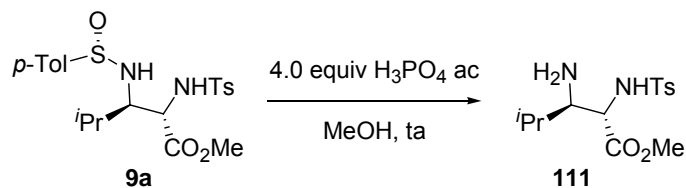
4.6.2.33. Síntesis de (+)-*N*-[(1*S*,2*R*,*S_s*)-1-hidroxitil-3-metil-2-(*p*-tolilsulfinilamino)butil]benzamida, **107, y (+)-benzoato de [(2*S*,3*R*,*S_s*)-2-benzoilamino-4-metil-3-(*p*-tolilsulfinilamino)] pentilo, **107'**.**



A partir de 1.0 equiv del *N*-sulfinil diamino alcohol **108** (27 mg, 0.10 mmol), cloruro de benzoilo (0.012 mL, 0.10 mmol, 1.0 equiv) y Et_3N (0.018 mL, 0.11 mmol, 1.1 equiv), siguiendo un procedimiento análogo a la formación de la benzamida **9ñ** desde el *N*-sulfinil diamino éster **7b** (4.6.2.29) (42 h), y tras cromatografía en columna (20-60% EtOAc:Hex), se obtuvieron los productos **107** (7 mg, 19%) y dibenzoilado **107'** (7 mg, 15%).

Datos del producto dibenzoilado **107'**: R_f 0.31 (40% EtOAc:Hex). $[\alpha]_D^{20} +153.5$ ($c = 0.8$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)-COSY δ 0.62 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.99 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 1.99 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.36 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.20 (dd, 1 H, $J = 7.5, 6.1$ Hz, H-3), 4.36 (dd, 1 H, $J = 11.4, 4.7$ Hz, CH_2), 4.55 (dd, 1 H, $J = 11.4, 5.8$ Hz, CH_2), 4.65 (m, 1 H, H-2), 4.86 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, NHSO), 7.22 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.41-7.50 (m, 5 H, Ar-H), 7.55-7.58 (m, 3 H, Ar-H), 8.01-8.06 (m, 4 H, Ar-H), 8.36 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NHCO). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)-HSQC δ 17.7 (Me ^iPr), 20.2 (Me ^iPr), 21.4 (Me *p*-Tol), 28.7 (CH ^iPr), 48.8 (C-2), 57.8 (C-3), 64.4 (CH_2), 125.9 (2 C), 127.5 (2 C), 128.4 (2 C), 128.5 (2 C), 129.6 (2 C), 129.8 (3 C), 131.6, 133.3, 133.7, 140.0, 142.0, 166.5 (C=O), 167.2 (C=O). IR (película): 3246, 2964, 2924, 1723, 1645, 1603, 1579, 1542, 1492, 1452, 1271, 1177, 1113, 1028, 812, 756, 712 cm^{-1} . EM (ES): 979 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 501 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 479 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

4.6.2.34. Síntesis de (+)-[(2*S*,3*R*)-3-amino-4-metil-2-(*p*-tolilsulfonylamino)]pentanoato de metilo, **111.**



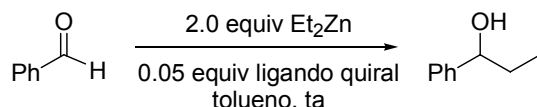
Sobre una disolución de **9a** (28 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (1.1 mL/mmol) se adicionaron 4.0 equiv de una disolución acuosa 0.5 M de H_3PO_4 (0.5 mL, 0.25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta la desaparición del producto de partida seguido por CCF de alícuotas neutralizadas con NaHCO_3 sólido (21 h). El MeOH se eliminó a presión reducida y la fase acuosa restante se basificó con K_2CO_3 sólido hasta pH = 11-12, se agitó durante 5 minutos y se extrajo con CHCl_3 (3×15 mL/mmol). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó por

cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -5% EtOH: CH_2Cl_2). Se obtuvo así una fracción pura de aminoéster **111** como aceite incoloro (17 mg, 87%).

Datos de **111**: R_f 0.30 (5% EtOH: CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +6.9$ ($c = 0.74$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.93 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 0.94 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me ^iPr), 1.70 (m, 1 H, CH ^iPr), 2.39 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 2.68 (dd, 1 H, $J = 7.9, 3.0$ Hz, H-3), 3.34 (s, 3 H, OMe), 3.99 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-2), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.69 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 38.2 (Me ^iPr), 39.4 (Me ^iPr), 41.1, 50.2, 71.9, 77.5, 79.0, 146.9 (2 C), 149.1 (2 C), 156.6, 163.1, 191.5 (C=O). IR (película): 3435, 2955, 2919, 2848, 1739, 1627, 1337, 1160, 1021, 669 cm^{-1} . EM (ES): 315 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

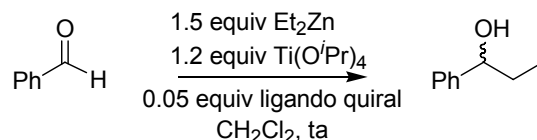
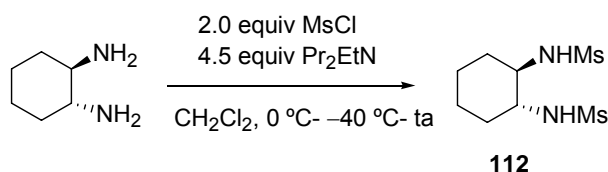
4.6.3. Adición enantioselectiva de dietilcinc a benzaldehído empleando ligandos quirales.

4.6.3.1. Procedimiento general de adición de Et_2Zn .



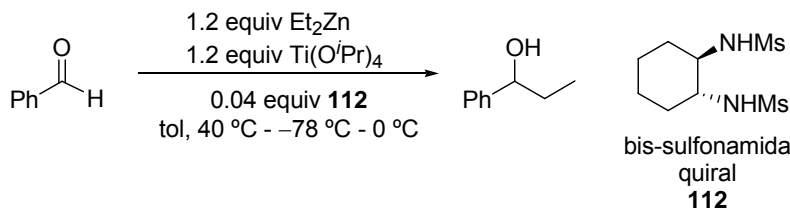
Sobre una disolución de 0.05 equiv del ligando quiral correspondiente en tolueno (50 mL/mmol de ligando) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, se añadieron 2.0 equiv de Et_2Zn 1.0 M en hexano. Se dejó agitar durante 30 min y a continuación se adicionó 1.0 equiv de benzaldehído. La reacción se siguió por CCF hasta completar 24 h de reacción y se hidrolizó con disolución de HCl al 5% (5 mL/mmol) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3×10 mL/mmol), se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el crudo de reacción, sobre el cual se determinó la proporción de las distintas especies (producto de partida, fenilpropanol y alcohol bencílico como producto secundario) mediante ^1H RMN. La cantidad de producto de partida en el crudo se estimó como la suma del benzaldehído residual y el ácido benzoico producido en el tratamiento posterior a la reacción. Debido a los escasos resultados logrados en cuanto a conversión a través de estas condiciones, sólo se midió el exceso enantiomérico en los casos de mayor proporción de 1-fenilpropanol.

Datos de **1-fenilpropanol**: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 1.78 (m, 3 H, CH_2 , OH), 4.59 (td, 1 H, $J = 7.0, 3.6$ Hz, CH), 7.25-7.34 (m, 5 H, Ar-H). HPLC: Daicel Chiralcel OD, 95:5 Hex: $^i\text{PrOH}$, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm. t_R (R): 7.61 min; t_R (S): 8.32 min.

4.6.3.2. Adición enantioselectiva de dietilcinc a benzaldehído en presencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ empleando ligandos quirales.**4.6.3.3. Preparación del ligando de referencia (*1R,2R*)-1,2-*N,N*-bis(metanosulfonyl)ciclohexano, **112**.²⁰⁹**

Sobre una disolución de (*1R,2R*)-1,2-diaminociclohexano comercial (28 mg, 0.245 mmol) en CH_2Cl_2 (0.7 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón se añadieron 4.5 equiv de diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.102 mmol) y se dejó agitar durante 10 min. Seguidamente se enfrió a -40 °C y se adicionaron 2.0 equiv de cloruro de mesilo (0.038 mL, 0.490 mmol). Se dejó agitar hasta temperatura ambiente y se siguió por CCF hasta desaparición del producto de partida (1 h). Posteriormente se hidrolizó con disolución de HCl 1 N (7.5 mL/mmol) a 0 °C y se extrajo el producto con Et_2O (3 × 10 mL/mmol), la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmol) y se secó sobre Na_2SO_4 . Tras filtrar y evaporar el disolvente se lavó el residuo sólido con CH_2Cl_2 para obtener **112** como un sólido blanco. Los datos de ^1H RMN se correlacionaron con los publicados en bibliografía.

Datos de **112**: ^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.24-1.43 (m, 4 H), 1.75-1.82 (m, 2 H), 2.18 (d, 2 H, $J = 12.5$ Hz), 3.04 (s, 6 H), 3.08 (m, 2 H), 4.66 (m, 2 H, NHSO_2).

4.6.3.4. Experimento de referencia con *N,N*-(*1R,2R*)-1,2-(ciclohexil)dimetanosulfonamida **112.²⁰⁹**

Se disolvieron 0.04 equiv de bis-sulfonamida **112** (5 mg, 0.018 mmol) en tolueno (0.4 mL), se calentó a 40 °C (20 min) hasta ver la disolución completa del sólido en el disolvente y sobre ella se añadieron 1.2 equiv de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.16 mL, 0.555 mmol). La mezcla se agitó en las mismas

²⁰⁹ Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5691-5700.

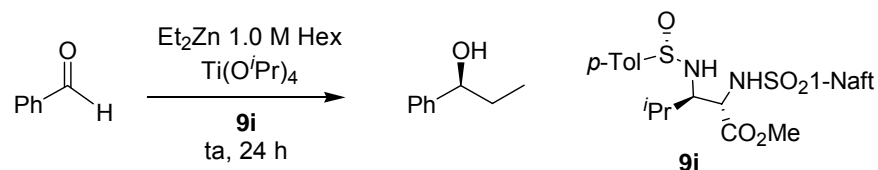
condiciones durante 30 min (fue necesario observar una disolución homogénea en este punto para que la reacción se produjera posteriormente). A continuación se bajó la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadieron 1.2 equiv de Et_2Zn 1.0 M en hexano (0.6 mL, 0.555 mmol) y, seguidamente, 1.0 equiv de benzaldehído (0.047 mL, 0.462 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 9 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se hidrolizó con disolución de HCl 1 N, se extrajo con Et_2O ($3 \times 10\text{ mL/mmole}$), se lavó con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmole), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se eliminó el disolvente en el rotavapor para obtener un crudo con la siguiente proporción de productos por ^1H RMN: 68% 1-fenilpropanol, 28% producto de partida (benzalaldehído y ácido benzoico), 4% alcohol bencílico. A la fracción correspondiente al fenilpropanol, tras cromatografía en columna (5-10% EtOAc:Hex), se le midió el ee por HPLC (59.2% S, lit: 66% S).

4.6.3.5. Procedimiento general A.

Sobre una disolución de 0.05 equiv de ligando **3-7** en CH_2Cl_2 (50 mL/mmole) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, se añadieron 1.2 equiv de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y se dejó agitando durante una hora. Más tarde se adicionaron 1.5 equiv de disolución 1.0 M en hexano de dietilcinc y de nuevo se esperó media hora antes de añadir 1.0 equiv de benzaldehído. Se siguió por CCF hasta completar 24 h de reacción y se hidrolizó con HCl 1 N (10 mL/mmole) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La fase acuosa se extrajo con Et_2O ($3 \times 10\text{ mL/mmole}$), se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmole), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para obtener el crudo de reacción. Después de purificar en cromatografía en gel de sílice se obtuvo una fracción de fenilpropanol, a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC.

4.6.3.6. Procedimiento general B.

Sobre una disolución de 0.05 equivalentes de ligando **9** en CH_2Cl_2 (50 mL/mmole) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se añadieron 1.5 equiv de disolución 1.0 M en hexano de dietilcinc y se dejó agitar durante 10 min. A continuación se adicionaron 1.2 equiv de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y se esperó media hora antes de añadir 1.0 equiv de benzaldehído. Se siguió por CCF hasta completar 24 h de reacción y se hidrolizó con HCl 1 N (10 mL/mmole) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La fase acuosa se extrajo con Et_2O ($3 \times 10\text{ mL/mmole}$), se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl (10 mL/mmole), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para obtener el crudo de reacción. Después de purificar en cromatografía (CH_2Cl_2) en gel de sílice se obtuvo una fracción de fenilpropanol, a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC quiral (Ver Tabla 4.1 en pg. 29).

4.6.3.7. Modificaciones sobre las condiciones estándar de reacción para el ligando 9i.

En la siguiente tabla se detallan las condiciones modificadas para las distintas optimizaciones, así como las cantidades de reactivos requeridas. Todo ello para el ligando más eficaz (**9i**) al emplear benzaldehído como sustrato y a través del procedimiento general B:

- Variaciones en la estequiometría de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (entradas 1-3)
- Variación en la estequiometría de ligando quiral (entrada 4)
- Combinación de las dos variables anteriores (entrada 5)
- Cambio en la naturaleza del disolvente (entradas 6 y 7)

Tabla 4.3

Entr	PhCHO (mL)	equiv Et_2Zn (mL)	equiv $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (mL)	equiv 9i (mg)	Disolvente	Conversión (%)	Rto (%)	% ee (isómero mayor)
1	0.042	1.5 (0.61)	1.2 (0.15)	0.05 (10)	CH_2Cl_2	100	90	68 (S)
2	0.071	1.5 (1.0)	0.8 (0.16)	0.05 (17)	CH_2Cl_2	100	95	74 (S)
3	0.041	1.5 (0.61)	0.5 (0.06)	0.05 (10)	CH_2Cl_2	100	82	72 (S)
4	0.027	1.5 (0.4)	1.2 (0.1)	0.1 (13)	CH_2Cl_2	100	70	72 (S)
5	0.046	1.5 (0.68)	0.8 (0.11)	0.1 (22)	CH_2Cl_2	100	78	74 (S)
6	0.042	1.5 (0.61)	0.8 (0.1)	0.05 (10)	tolueno	82	60	60 (S)
7	0.037	1.5 (0.55)	0.8 (0.09)	0.05 (9)	éter	100	65	62 (S)

4.6.3.8. Reacciones de etilación sobre otros aldehídos.

Siguiendo un método análogo al procedimiento general B (4.6.3.6), se llevó a cabo la alquilación enantioselectiva de los diferentes aldehídos mostrados en la Tabla 4.4. Para ello se emplearon las condiciones estándar, donde en el caso del benzaldehído, el catalizador metálico generado *in situ* con el ligando **9i** producía un exceso enantiomérico del 68% a favor del (1S)-fenilpropanol.

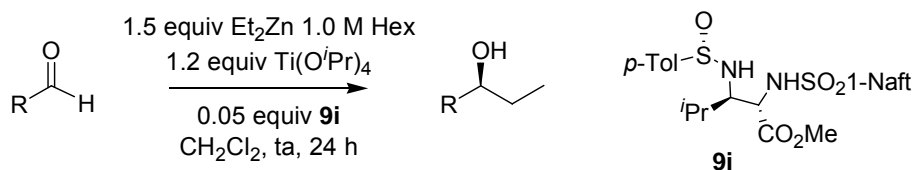


Tabla 4.4

Entrada	R	RCHO (mg/mL)	Et ₂ Zn (mL)	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (mL)	9i (mg)	Conversión (%)	Rto (%)	ee (%)
1	C ₆ H ₅	42 μL	0.61	0.15	10	100	90	68
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	58 mg	0.6	0.15	10	100	47	54 ^a
3	3,4-MeOC ₆ H ₅	54 mg	0.5	0.12	8	26	22	26 ^a
4	1-Naf	56 μL	0.6	0.15	10	85	86	50 ^b

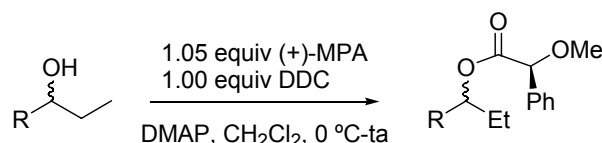
^a La medida de los excesos enantioméricos se realizó por derivatización de los correspondientes alcoholes con (+)-MPA, según se indica en el siguiente apartado.

^b Relación establecida por HPLC quiral, en condiciones similares a las descritas para el 1-fenilpropanol: *t_R* mayor = 13.22 min, *t_R* menor = 21.87 min.

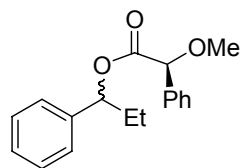
Los datos de ¹H RMN de los alcoholes derivados de la adición de Et₂Zn sobre los distintos aldehídos se corresponden con los previamente descritos.²⁴⁴

4.6.4. Medida de excesos enantioméricos.

4.6.4.1. Procedimiento general de derivatización de alcoholes por esterificación con ácido (S)-(+)-metoxifenilacético (MPA).

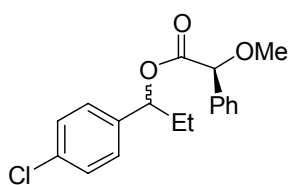


Sobre una disolución del correspondiente alcohol en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), se añadieron 1.05 equiv de (S)-(+)-MPA, 1.0 equiv de DCC y 0.05 de DMAP. La mezcla se agitó hasta desaparición del producto de partida (CCF). Se eliminó el disolvente a vacío y se preparó una muestra de ¹H RMN en CDCl₃ filtrando el crudo de reacción por un algodón. Por integración de las señales de los metoxilos y metinos de los dos diastereómeros se estableció el exceso diastereomérico de los ésteres, determinándose por tanto la pureza enantiomérica de la mezcla de alcoholes de partida.



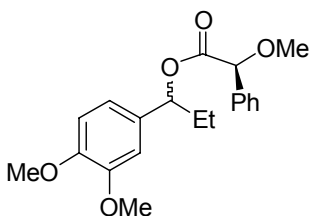
Datos de (±)-(2S)-metoxi(fenil)acetato de 1-(RS)-fenilpropilo: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.63 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, Me), 0.83 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, Me'), 1.64-1.92 (m, 4 H, CH₂ + CH₂'), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.39 (s, 3 H, OMe'), 4.76 (s, 1 H, CHOMe), 4.79 (s, 1 H, CHOMe'), 5.69 (td, 2 H, *J* = 7.8, 1.9 Hz, CH-OC=O, CH'-OC=O), 6.99-7.46 (m, 20 H, 10 Ar-H, 10 Ar-H').

²⁴⁴ (a) Chai, L.-T.; Wang, Q.-R.; Tao, F.-G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 276, 137-142. (b) Witiak, D. T.; Kakodkar, S. V.; Brunst, G. E.; Baldwin, J. R.; Rahwan, R. G. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 1313-1315.



18 H, 9 Ar-H + 9 Ar-H').

Datos de **(±)-(2S)-metoxi(fenil)acetato de 1-(RS)-(4-clorofenil)propilo:** ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.62 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 0.82 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me'), 1.68-1.86 (m, 4 H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2'$), 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.38 (s, 3 H, OMe'), 4.75 (s, 1 H, CHOMe), 4.78 (s, 1 H, CHOMe'), 5.63 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH-OC=O} + \text{CH'-OC=O}$), 6.89-7.44 (m,

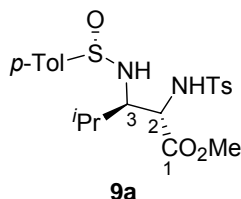


3 Ar-H'), 7.26-7.43 (m, 10 H, 5 Ar-H + 5 Ar-H').

Datos de **(±)-(2S)-metoxi(fenil)acetato de 1-(RS)-(3,4-dimetoxifenil)propilo:** ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.64 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 0.84 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, Me'), 1.04-1.36 (m, 2 H, CH_2/CH_2'), 1.63-1.93 (m, 2 H, CH_2/CH_2'), 3.36 (s, 6 H, OMe + OMe'), 3.80 (s, 6 H, OMe + OMe'), 3.84 (s, 6 H, OMe + OMe'), 4.76 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CHOMe + CHOMe'), 5.62 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH-OC=O} + \text{CH'-OC=O}$), 6.74-6.86 (m, 6 H, 3 Ar-H + 3 Ar-H'), 7.26-7.43 (m, 10 H, 5 Ar-H + 5 Ar-H').

4.6.5. Estudios de Resonancia Magnética Nuclear.

4.6.5.1. 9a + $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.



Sobre una disolución del ligando **9a** (5 mg, 0.011 mmol, 1.0 equiv) en CDCl_3 (45 mL/mmol) bajo argón se añadieron 0.5 equiv de disolución 0.11 M de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ en CDCl_3 y se realizó un espectro de ^1H RMN. A continuación se adicionaron otros 0.5 equiv de la misma disolución y se registró de nuevo el espectro aproximadamente 20 minutos después de preparar la mezcla (no se observaron modificaciones a tiempos más largos). Los espectros registrados se compararon entre sí y no se detectaron cambios en las señales del ligando (apartado 4.6.2.8) al adicionar cantidades crecientes de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Datos de **$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$:** ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.13-1.28 (m, 24 H, Me ^iPr), 4.47 (m, 4 H, CH ^iPr).

4.6.5.2. 9a + Et_2Zn + $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Sobre una disolución de **9a** (5 mg, 0.011 mmol) en C_6D_6 (45 mL/mmol) bajo argón se añadieron 1.0 equiv de disolución 0.11 M de Et_2Zn en C_6D_6 /Hexano (dicha disolución se preparó por adición de 0.9 mL de C_6D_6 sobre 0.11 mL de disolución comercial de Et_2Zn 1.0 M en hexano) y

se realizó un espectro de ^1H RMN aproximadamente 20 minutos después de preparar la mezcla (no se observaron cambios a tiempos más largos). 20 h más tarde se adicionó 1.0 equiv de disolución 0.11 M de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ en C_6D_6 y se registró de nuevo el espectro. Los datos derivados del experimento se muestran a continuación:

Datos del ligando **9a** en ausencia de reactivos: ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 0.69 (d, 3 H, J = 6.7 Hz, Me ^iPr), 0.80 (d, 3 H, J = 6.7 Hz, Me ^iPr), 1.71 (m, 1 H, CH ^iPr), 1.84 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 1.92 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.10 (s, 3 H, OMe), 3.40 (td, 1 H, J = 7.3, 4.2 Hz, H-3), 4.07 (m, 1 H, NHSO), 4.31 (dd, 1 H, J = 8.1, 4.1 Hz, H-2), 6.61 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, NH SO_2), 6.75 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 6.84 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.60 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.86 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H).

Datos de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$: ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.25 (d, 24 H, J = 6.1 Hz, Me ^iPr), 4.52 (hept, 4 H, J = 6.1 Hz, CH ^iPr).

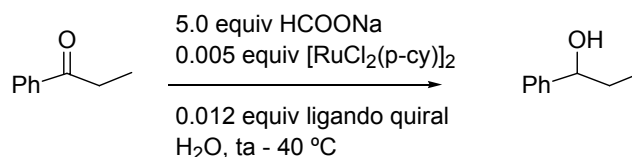
Datos de **Et₂Zn** 1.0 M en hexano: ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 0.79-0.96 (m), 1.22 (s a).

Datos de mezcla equimolar **9a:Et₂Zn**: ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 0.68 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me ^iPr), 0.78 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me ^iPr), 0.82-0.96 (m, Et₂Zn, hexano), 1.22 (s a, Et₂Zn, hexano), 1.68 (m, 1 H, J = 6.6 Hz, CH ^iPr), 1.85 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 1.92 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.08 (s, 2.6 H, OMe), 3.38 (td, 1 H, J = 7.2, 4.4 Hz, H-3), 3.89 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, NHSO), 4.29 (s a, 1 H, H-2), 6.48 (s a, 1 H, NH-Ts), 6.75 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 6.85 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H).

Datos de mezcla equimolar **9a:Et₂Zn:Ti(OⁱPr)₄**: ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 0.68 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me ^iPr), 0.78 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me ^iPr), 0.84-0.96 (m, Et₂Zn), 1.25 [s a, Et₂Zn, Ti(OⁱPr)₄], 1.66 (m, 1 H, J = 6.7 Hz, CH ^iPr), 1.84 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 1.91 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 3.08 (s, 2.2 H, OMe), 3.38 (td, 1 H, J = 7.2, 4.4 Hz, H-3), 3.67 (q, 1 H, J = 5.9 Hz, CH OⁱPr), 3.93 (t, 1 H, J = 9.5 Hz, NHSO), 4.29 (s a, 1 H, H-2), 4.52 [m, 4 H, J = 6.1 Hz, CH Ti(OⁱPr)₄], 6.52 (s a, 0.5 H, NH-Ts), 6.75 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 6.85 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H).

4.6.6. Transferencia asimétrica de hidrógeno a propiofenona.

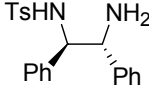
4.6.6.1. Procedimiento general A (HCOONa/H₂O).



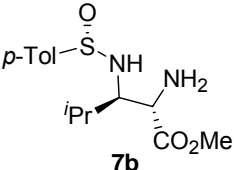
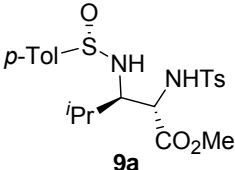
Sobre una suspensión de 0.005 equiv de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cy})]_2$ y 0.012 equiv de ligando quiral en agua se borboteó una corriente de argón durante 20 minutos (crudo amarillo). A continuación se retiró la corriente y se calentó a 40 °C durante 2 h (en este punto se observó una intensificación en el color del crudo a naranja en aquellos casos en los que se formó el catalizador metálico).

Posteriormente se añadieron 5.0 equiv de HCOONa y 1.0 equiv de propiofenona y se dejó agitar a dicha temperatura hasta que se observó la desaparición del producto de partida por CCF. El crudo se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL/mmol), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (15 mL/mmol) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtración y evaporación del disolvente en el rotavapor, el crudo se purificó por cromatografía en columna (60% CH₂Cl₂:Hex-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de 1-fenilpropanol a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC.

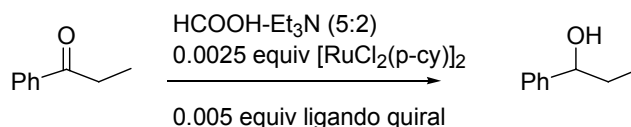
4.6.6.2. Experimento de referencia empleando el ligando quiral (*R,R*)-TsDPEN..²⁴⁵

 A partir de [RuCl₂(*p*-cy)]₂ (5 mg, 0.008 mmol, 0.005 equiv), (*R,R*)-TsDPEN (8 mg, 0.02 mmol, 0.012 equiv), HCOONa (556 mg, 8.17 mmol, 5.0 equiv) y propiofenona (0.22 mL, 1.63 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general A (apartado 4.6.6.1.), se llegó a un crudo de reacción (conversión del 78% por ¹H RMN) que se purificó para obtener una fracción de 1-fenilpropanol (189 mg, 85%), a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC (88% *R*).

4.6.6.3. Ligandos quirales estudiados: diamino ésteres **7b** y **9a**.

 **7b**  **9a** Al someter los ligandos quirales **7b** y **9a** al procedimiento 4.6.6.1. no se observó coloración amarilla intensa del crudo al calentar y únicamente se recuperó producto de partida tras el proceso. La introducción de un agente de transferencia de fase como TBAB (0.04 equiv) en el caso del ligando **7b**, que mostró una mayor solubilidad en condiciones acuosas, no produjo cambios significativos en la reacción.²⁴⁶

4.6.6.4. Procedimiento general B (HCOOH-Et₃N).²⁴⁷



Sobre una suspensión de 0.0025 equiv de [RuCl₂(*p*-cy)]₂ y 0.005 equiv de ligando quiral en en *i*PrOH se adicionaron 0.01 equiv de Et₃N y se calentó a reflujo de 80 °C durante 1.5 h. A continuación se eliminó el disolvente en el rotavapor y sobre el residuo sólido se añadió la mezcla azeotrópica comercial (5:2) de HCOOH:Et₃N (0.5 mL/mmol). Seguidamente se introdujo 1.0 equiv de propiofenona y se dejó agitando a 30 °C durante 1 día. Se diluyó el crudo con agua (20

²⁴⁵ Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1818–1821.

²⁴⁶ Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Fernandez, R.; Alvarez, E.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 127-130.

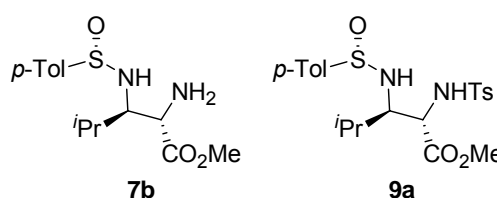
²⁴⁷ Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521-2522.

mL/mmol) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL/mmol). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10% (2 x 10 mL/mmol) y disolución saturada de NaCl (15 mL/mmol), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se eliminó el disolvente y el crudo resultante se purificó en cromatografía en columna (60% CH₂Cl₂:Hex-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de 1-fenilpropanol a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC.

4.6.6.5. Experimento de referencia empleando el ligando quiral (*R,R*)-TsDPEN.

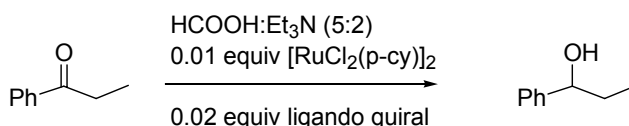
A partir de [RuCl₂(*p*-cy)]₂ (8.4 mg, 0.014 mmol, 0.0025 equiv), (*R,R*)-TsDPEN (10 mg, 0.03 mmol, 0.005 equiv), Et₃N (0.008 mL, 0.06 mmol, 0.01 equiv), (*R,R*)-TsDPEN HCOOH:Et₃N (5:2) (2.7 mL) y propiofenona (0.73 mL, 5.46 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general B, se llegó a un crudo de reacción (conversión del 85% por ¹H RMN) que se purificó para obtener una fracción pura de 1-fenilpropanol (520 mg, 70%), a la cual se le midió el ee por HPLC quiral (94% *R*).

4.6.6.6. Ligando quiral: diamino ésteres **7b** y **9a**.

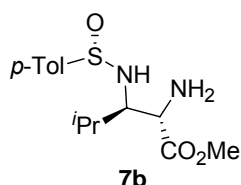


Los ligandos **7b** y **9a** no mostraron actividad al someterlos al procedimiento general B (4.6.6.4.), recuperándose exclusivamente producto de partida tras el proceso. A continuación se describe el único procedimiento por el que pudieron aislarse cantidades apreciables de 1-fenilpropanol, modificando la estequiometría y el disolvente empleado en la formación del catalizador.

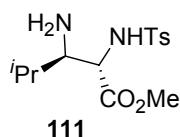
4.6.6.7. Procedimiento general C (HCOOH:Et₃N).



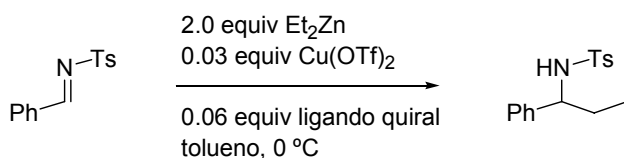
Sobre una suspensión de 0.01 equiv de [RuCl₂(*p*-cy)]₂ y 0.02 equiv de ligando en CH₂Cl₂ (15 mL/mmol de ligando) se adicionaron 0.04 equiv de Et₃N y se calentó a reflujo de 35 °C durante 30 min. Sobre el crudo se añadió la mezcla azeotrópica comercial 5:2 de HCOOH:Et₃N (0.5 mL/mmol). Seguidamente se introdujo 1.0 equiv de propiofenona y se dejó agitando a 30 °C durante 1 día. Tras elaborar la reacción de forma análoga al procedimiento general B (4.6.6.4.), se llegó a un crudo de reacción que se purificó para obtener una fracción de 1-fenilpropanol, a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC.

4.6.6.8. Ligando quiral: *N*-sulfinil diamino éster 7b.

A partir de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cy})]_2$ (9 mg, 0.015 mmol, 0.01 equiv), el diamino éster **7b** (9 mg, 0.03 mmol, 0.02 equiv), Et_3N (0.009 mL, 0.06 mmol, 0.04 equiv), $\text{HCOOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (0.8 mL) y propiofenona (0.20 mL, 1.51 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general C (4.6.6.7.), se llegó a un crudo de reacción (conversión del 14% por ^1H RMN) que se purificó para obtener una fracción de 1-fenilpropanol (21 mg, 11%), a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC (10% S).

4.6.6.9. Ligando quiral: *N*-sulfonil diamino éster 111.

A partir de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cy})]_2$ (7 mg, 0.011 mmol, 0.01 equiv), el diamino éster **111** (7 mg, 0.02 mmol, 0.02 equiv), Et_3N (0.013 mL, 0.09 mmol, 0.04 equiv), $\text{HCOOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (0.6 mL) y propiofenona (0.15 mL, 1.11 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general C (4.6.6.8.), se llegó a un crudo de reacción (conversión del 9% por ^1H RMN) que se purificó para obtener una fracción de 1-fenilpropanol (9 mg, 6%), a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC (2% S).

4.6.7. Adición de dietilcinc a sulfoniminas.**4.6.7.1. Procedimiento general de adición de Et_2Zn a sulfoniminas.²⁴⁸**

Se preparó una disolución de 0.06 equiv de ligando y 0.03 equiv de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en tolueno (3 mL/mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 1 h. A continuación se adicionó 1.0 equiv de sulfoniminina disuelta en tolueno (3 mL/mmol) y se esperó 10 min antes de enfriar la disolución a 0 °C. Posteriormente se adicionaron lentamente 2.0 equiv de disolución de Et_2Zn 1.0 M en hexano. El color del crudo cambió con el tiempo desde amarillo a naranja y por último a marrón oscuro. La reacción se agitó a 0 °C hasta desaparición de la sulfonimina de partida por cromatografía en capa fina y se hidrolizó a 0 °C con HCl 1 N (15 mL/mmol) (la coloración en este punto pasa a verde y finalmente el crudo es transparente). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL/mmol). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se eliminó el disolvente y el crudo resultante se purificó en cromatografía en columna (5-30% $\text{EtOAc}:\text{Hex}$) para obtener una fracción pura de sulfonamida a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC empleando una columna quiral Daicel Chiralcel OD, la detección se realizó a 254 nm usando como eluyente una mezcla $i\text{PrOH}:\text{Hex}$ al 9% y una velocidad de flujo de

²⁴⁸ (a) Shi, M.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3407-3414. (b) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056.

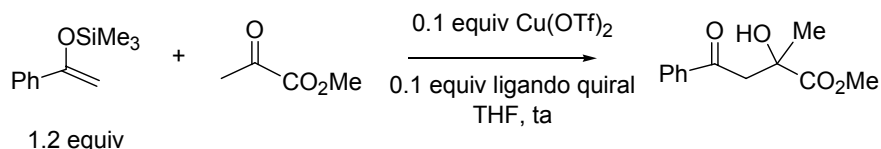
0.7 mL/min.

Datos de ***N*-(1-fenilpropil)*p*-tolilsulfonamida**: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.76 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, Me ^iPr), 1.64-1.82 (m, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, Me *p*-Tol), 4.17 (q, 1 H, J = 7.1 Hz, H-1), 4.88 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, NH), 6.99 (m, 2 H, Ar-H), 7.08-7.14 (m, 5 H, Ar-H), 7.52 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar-H). HPLC: t_R (R): 13.71 min; t_R (S): 16.67 min.

4.6.7.2. Ligando quiral: *N*-sulfinil diamino éster 9a.

A partir del *N*-sulfinil diamino éster **9a** (9 mg, 0.02 mmol, 0.06 equiv), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (4 mg, 0.01 mmol, 0.03 equiv), sulfonimina (86 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) y Et_2Zn (0.66 mL, 0.66 mmol, 2.0 equiv), según el procedimiento general (4.6.7.1.), se llegó a un crudo de reacción (conversión del 75% + 25% producto de partida reducido por ^1H RMN) que se purificó para obtener una fracción de sulfonamida (56 mg, 59%), a la cual se le midió el exceso enantiomérico por HPLC quiral (0%).

4.6.8. Reacción aldólica tipo Mukaiyama.²⁴⁹



4.6.8.1. Procedimiento general.

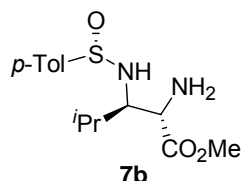
Sobre una disolución de 0.1 equiv de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en THF se añadió 0.1 equiv de ligando quiral y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se adicionaron 1.0 equiv de piruvato de metilo y 1.2 equiv de sililenoléter y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Posteriormente se evaporó el disolvente y se filtró por gel de sílice (1 g/mmol) lavando con Et_2O (4 x 10 mL/mmol). El crudo final se purificó por cromatografía en columna (10-40% EtOAc :Hex) para obtener la fracción pura de alcohol, a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC, en las mismas condiciones descritas para el 1-fenilpropanol.

Datos de **4-fenil-2-hidroxi-2-metoxi-4-oxo-butanoato de metilo**: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.50 (s, 3 H, Me), 3.33 (d, 1 H, J = 17.8 Hz, CH_2), 3.66 (d, 1 H, J = 17.6 Hz, CH_2), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.98 (s, 1 H, OH), 7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.47-7.54 (m, 1 H, Ar-H), 7.92 (m, 2 H, Ar-H). HPLC: t_R (R): 17.62 min; t_R (S): 20.28 min.

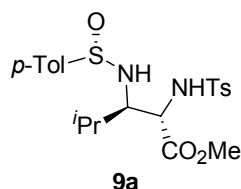
²⁴⁹ Langner, M.; Rémy, P.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6254-6265.

4.6.8.2. Blanco: sin ligando quiral.

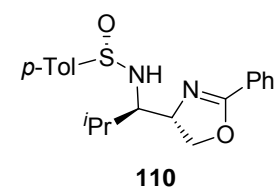
Siguiendo el procedimiento general (4.6.8.1.), con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (11 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), piruvato de metilo (0.027 mL, 0.30 mmol, 1.0 equiv) y enolsilano (0.074 mL, 0.36 mmol, 1.2 equiv), se obtuvo una fracción de alcoholes racémicos en muy baja proporción (5 mg, 6%).

4.6.8.3. Ligando quiral: *N*-sulfinil diamino éster 7b.

Siguiendo el procedimiento general (4.6.8.1.), partiendo del ligando **7b** (7 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (7 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), piruvato de metilo (0.021 mL, 0.23 mmol, 1.0 equiv) y enolsilano (0.058 mL, 0.28 mmol, 1.2 equiv), se obtuvo una fracción de alcoholes de nuevo en bajo rendimiento (8 mg, 13%), a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC (2% S).

4.6.8.4. Ligando quiral: *N*-sulfinil diamino éster 9a.

Siguiendo el procedimiento general (4.6.8.1.), partiendo del ligando **9a** (10 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), piruvato de metilo (0.020 mL, 0.22 mmol, 1.0 equiv) y enolsilano (0.054 mL, 0.26 mmol, 1.2 equiv), se obtuvo una fracción de alcoholes (15 mg, 25%), a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC (0%).

4.6.8.5. Ligando quiral: oxazolina 110.

Siguiendo el procedimiento general (4.6.8.1.), partiendo del ligando **110** (10 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv), piruvato de metilo (0.025 mL, 0.28 mmol, 1.0 equiv) y enolsilano (0.046 mL, 0.34 mmol, 1.2 equiv), se obtuvo una fracción de alcoholes (14 mg, 19%), a la que se le midió el exceso enantiomérico por HPLC (2% R).